



UNIVERSIDAD PABLO DE OLAVIDE

**PROGRAMA DE DOCTORADO DE NEUROCIENCIAS Y BIOLOGIA DEL
COMPORTAMIENTO**

**ESTUDIO DE MARCADORES COGNITIVOS TEMPRANOS EN LA FASE
PRECLINICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: PARADIGMA DE
LA TAREA DUAL**

Doctoranda:

Sonia Moreno Másmela

Director:

Sergio Della Sala Ph.D.

Noviembre 2015

AGRADECIMIENTOS

Al Tutor de este trabajo por sus valiosos aportes, sugerencias y acompañamiento Dr. Mario Parra R. doctor en Neurociencias Cognitivas y colaborador invitado del grupo de Neurociencias Cognitivas de la Universidad de Edimburgo-Escocia y al Tutor Dr. José María Delgado director del Doctorado de Neurociencias y Biología de Comportamiento de la Universidad Pablo de Olavide- Sevilla

Este trabajo fue patrocinado por Colciencias bajo subvención 1115-408-20512 y 1115-343 a 19.127 otorgados al Grupo de Neurociencias de la Universidad de Antioquia, Colombia y por el M.A.P, trabajo apoyado por una beca del Programa de Neurociencias de la “Fundación San Paolo”.

Adicionalmente quiero agradecer a la Red Eurocaribeña, cuyo objetivo fue proporcionar la colaboración entre grupos internacionales para el avance del conocimiento. Gracias a la beca otorgada por la Red Eurocaribeña y con auspicio de la Comunidad Económica Europea, realicé mi pasantía en la Universidad de Edimburgo y gracias a su director el Dr Segio Della Sala, este proyecto fue posible

ÍNDICE CONTENIDO

CAPÍTULO I. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y MEMORIA DE TRABAJO

	pags
1) Introducción	4
2) Enfermedad de Alzheimer	7
3) Epidemiología	12
4) Envejecimiento normal vs patológico	15
5) Detección preclínica de la enfermedad de Alzheimer: retos actuales	17
6) Estudios de la Memoria de Trabajo y enfermedad de Alzheimer EA	21

CAPÍTULO II. PARADIGMA DE LA TAREA DUAL EN LA EVALUACION DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

1) ¿Qué función evalúa la tarea dual?	28
2) ¿Cómo se deteriora esa función en la enfermedad de Alzheimer?	34
3) ¿Qué ventajas tiene la tarea dual en relación a otras herramientas de evaluación en la enfermedad de Alzheimer?	37
4) Contribuciones de los estudios de la mutación E280A del gen PSEN-1 de la enfermedad de Alzheimer.	40

CAPÍTULO III. EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA DE LA FASE PRECLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: EVIDENCIAS ACTUALES

1) Introducción	47
2) Hipótesis y objetivos	49
3) Material y métodos	51
4) Análisis estadísticos	57
5) Resultados	58
6) Discusión	64

CAPÍTULO IV. TAREA DUAL EVALUANDO MÚLTIPLES COMPONENTES DEL MODELO DE MEMORIA EN EA E280A

1) Introducción	68
2) Hipótesis y objetivos	69
3) Materiales y métodos	70
4) Análisis estadísticos	76
5) Resultados	78
6) Discusión	89

VI. DISCUSIONES GENERALES	94
VII. REFERENCIAS	102
VIII. ANEXOS	133

I. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y LA MEMORIA DE TRABAJO

1) Introducción

Actualmente la Enfermedad de Alzheimer (EA), está considerada como la demencia de mayor prevalencia mundial (Brookmeyer, Evans, Hebert, Langa, Heeringa, Plassman & Kukull, 2011). La EA es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, con características clínicas y patológicas específicas, cuya etiología es compleja, existiendo diferencias individuales en la edad de comienzo, patrón de deterioro y curso. Este patrón de deterioro se caracteriza por ser progresivo en la esfera cognitiva, conductual y funcional (Pappolla, 2000). Está considerada como la tercera enfermedad de mayores costos sociales y económicos, superada solo por enfermedades como, la cardiopatía isquémica y el cáncer y es la cuarta causa de muerte en los países industrializados (Pappolla, 2000). En el 2008, la Organización Mundial de la Salud (OMS), lanzó el Programa de Acción Mundial para Superar las Brechas en Salud Mental (mhGAP), el cual incluyó a la demencia como una afección prioritaria. Los costos de la atención de los pacientes con Alzheimer y otras demencias, representa el 1% del producto interior bruto (PIB) mundial, ó sea, 604.000 millones de dólares (Brookmeyer, et al., 2011). En el año 2010 se estimaban unas 35 millones de personas con demencia en el mundo y se calcula que esta cifra se duplica cada 20 años, indicando un incremento del 85% de los costos para el año 2030 en donde se espera una población aproximada de 65,7 millones y de 115,4 millones de personas con demencia en el año 2050 (Ferri, Sousa, Albanese, Ribeiro & Honyashiki, 2009). En 2011, en la Reunión de Alto Nivel de la Asamblea General de las Naciones Unidas para la prevención y control de enfermedades no transmisibles, se adoptó una Declaración Política admitiendo que la carga mundial de las enfermedades no transmisibles constituye uno de los mayores retos para el desarrollo en el siglo veintiuno, y también reconoció que los trastornos mentales y neurológicos,

incluyendo la enfermedad de Alzheimer, son una causa importante de morbilidad y contribuyen a la carga mundial de las enfermedades no transmisibles. (Organización Mundial de la Salud-OMS, 2013, p.6). Esta situación constituye la mayor crisis social y de salud del siglo XXI, estando los gobiernos del mundo muy mal preparados para afrontar el impacto económico y social que esto origina (Batsch, 2012). El número total de nuevos casos de demencia en todo el mundo cada año, es de casi 7.7 millones, lo cual implica un nuevo caso cada cuatro segundos (Organización Mundial de la Salud, 2013)

Considerando lo anterior, el estudio de las fases tempranas de la EA, se ha convertido en uno de los principales focos de investigación en el campo de las enfermedades neurodegenerativas. A la luz de estos nuevos conceptos sobre la detección precoz de la EA, el estudio de marcadores cognitivos es prioritario en cuanto aportan información acerca del inicio y curso de la enfermedad y en general de otras demencias, lo cual es crucial para la comprensión de la fisiopatología de la EA. (Reiman, Langbaum, & Tariot, 2010) y para la intervención temprana. Tradicionalmente estas fases tempranas(fase preclínica), se han evaluado con pruebas que poseen una fuerte influencia de la escolaridad y la edad (Ardila & Ostrosky, 2012), y no ofrecen la sensibilidad necesaria para observar cambios cognitivos iniciales, convirtiéndose en pruebas que no poseen las condiciones óptimas para los retos actuales en la detección precoz, haciéndose necesario el uso de pruebas neuropsicológicas que posean alta sensibilidad, especificidad, que no sean afectadas por la edad y la escolaridad, capaces de mediar el impacto de la enfermedad en funciones de la vida diaria y que tengan como objetivo la detección de cambios cognitivos sutiles en el curso de la EA de manera fiable. Esta nueva generación de herramientas cognitivas, se ponen a prueba en esta investigación con poblaciones caracterizadas genéticamente y en particular sobre portadores asintomáticos pertenecientes a una gran familia

con EA precoz. Las familias en estudio pertenecen al conglomerado más numeroso del mundo con Alzheimer Precoz, mutación E280A del gen de la Presenilina-1(PSEN-1), transmitida de manera autosómica dominante. El grupo de familias afectadas es el más homogéneo que existe en el orden mundial. Aproximadamente cinco mil personas, en su mayoría jóvenes y niños pertenecen a esta genealogía; existen aproximadamente 2.000 descendientes en primer grado de sujetos afectados con un 50% de riesgo. Esto significa que existen por lo menos 1.000 portadores de la mutación en el momento actual, sin contar los que tienen un riesgo inferior al 50% (Lopera, Ardila, Martinez, Madrigal, Arango-Viana, Lemere CA, Arango-Lasprilla, Hincapie, Arcos-Burgos, Ossa, Behrens, Norton, Lendon, Goate, Ruiz-Linares, Rosselli, Kosik, 1997). La mutación E280A, también denominada mutación paisa, ha sido reportada en una familia en Australia y dos en el Japón, las cuales pertenecen a las familias de Colombia. Se cree que ésta mutación pudo haber sido traída en la época de la colonización por un europeo, posiblemente español, que se instaló en la región de Antioquia y produjo un efecto fundador (Lopera et.al., 1997). El estudio de los portadores en riesgo, en los cuales la aparición de la enfermedad causada por la mutación E280A, es potencialmente predecible y permite realizar la caracterización de esta etapa, resaltando los hallazgos de una manera más precisa, facilitando la comprensión del desarrollo de la enfermedad y de los mecanismos subyacentes. Nuevos enfoques para abordar las fases preclínicas significarán adicionalmente un apoyo tanto en el tratamiento como en el acompañamiento del proceso y curso de la enfermedad, lo cual es el eje fundamental de cualquier investigación de enfermedades que conllevan un alto costo socioeconómico y en calidad de vida para los pacientes y su entorno familiar, convirtiéndose en un importante reto para la salud pública.

Nuevas herramientas diagnósticas para abordar las fases preclínicas que sean sensibles a la detección de manifestaciones cognitivas, son requeridas actualmente, facilitando el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos. Teniendo conocimiento que una de las áreas más importantes de investigación en EA es la identificación de signos y marcadores cognitivos en fase preclínica, el abordaje de sujetos en riesgo a desarrollar la EA, es una oportunidad invaluable para poner en marcha estas pruebas, permitiendo detectar marcadores cognitivos.

2) Enfermedad de Alzheimer

Hace más de un siglo Alois Alzheimer, psiquiatra y neuropatólogo alemán, describió el caso de una paciente de 51 años llamada Augusta D., cuya enfermedad se caracterizaba por pérdida de memoria especialmente reciente, desorientación, lenguaje incoherente, dificultades para comprender, analizar situaciones y trastornos de la conducta, siendo este cuadro clínico de carácter progresivo y que conformó posteriormente una demencia denominada Enfermedad de Alzheimer (Savva GM, Brayne C., 2010). Los estudios histopatológicos que llevó a cabo Alzheimer en 1906 sobre el cerebro de esta paciente, le permitieron saber que presentaba una pronunciada atrofia, encontrando por toda la corteza una sustancia, en su momento desconocida, gomosa que formaban placas fibrosas que no existían en las personas sanas. Buena parte de las neuronas contenían “ovillos” neurofibrilares, fibrillas peculiares, gruesas e intensamente teñidas y placas amiloideas, placas las cuales están formadas por un núcleo de proteínas insolubles, llamadas péptidos β -amiloides, adoptando una configuración física anormal, conformando la descripción actual de las lesiones de un paciente que presenta Demencia tipo Alzheimer (Dahm, 2010).

Hoy en día se contempla dentro de los manuales diagnósticos del clínico, considerándose como una enfermedad progresiva caracterizada por deterioro cognitivo, conductual y funcional que conduce a la muerte, cuya etiología es compleja, existiendo causas genéticas (varios genes implicados) y no genéticas (vasculares, tóxicos, traumáticos, inflamatorios, metabólicos, infecciosos), y en la que confluyen una gran variedad de mecanismos que originan la entidad clínico patológica en la cual se observa pérdida cognitiva, trastornos del comportamiento, atrofia cerebral, pérdida neuronal, alteraciones sinápticas, ovillos neurofibrilares y placas seniles (Savva, et.al., 2010). Es la forma más frecuente de demencia vinculada con la edad, y en la inmensa mayoría de los casos, los síntomas aparecen a partir de los 65 años (Pappolla, 2000). Tradicionalmente se han definido dos grupos según la edad de inicio del cuadro clínico: la forma temprana, generalmente con agregación familiar, que comienza antes de los 65 años de edad. Las familias que presentan un patrón autosómico dominante para EA constituyen alrededor del 13% de los casos precoces (Campion, et al., 1999) y la forma tardía, en su mayor parte de presentación esporádica, la cual representa entre el 90 y 95% de todos los pacientes (Wimo, Jonsson & Winblad, 2006).

Es a partir de las formas familiares (genéticas), que se han identificado diversos *loci* que confieren susceptibilidad hereditaria para esta entidad, cuyas mutaciones conllevan a la acumulación de β -amiloide anormal. Se han reportado 3 genes y múltiples mutaciones en demencia tipo Alzheimer de inicio temprano de formas familiares, demostrando que con frecuencia la enfermedad se hereda de forma autosómica dominante. Los genes descritos hasta el momento asociados con la susceptibilidad para desarrollar EA de origen precoz son: el gen que codifica la proteína precursora del péptido amiloide (PPA); el gen de la Presenilina 1 (PSEN-1) y el gen de la Presenilina 2 (PSEN-2) (Borenstein, Copenhaver & Mortimer, 2006). Dentro de este

grupo de genes se observa heterogeneidad en cuanto a la edad de inicio y presentación de la enfermedad, considerándose que la enfermedad aparece como resultado de la interacción compleja entre factores ambientales y rasgos genéticos de predisposición individual y planteando la importancia de agentes tóxicos o infecciosos no identificados que inciden en los aspectos genéticos (World Alzheimer's Report, 2010).

La mayoría de mutaciones reportadas con estudios clínicos, muestran el inicio a través de síntomas cognitivos, especialmente memoria mientras que otras tienen predominantemente inicio por síntomas comportamentales y psiquiátricos (Larner & Doran, 2006). Aquí, el trabajo se desarrollará con una población que porta la mutación E280A, la cual consiste en la sustitución de ácido Glutámico por Alanina (Glu280Ala), en el codón 280 en el gen de presenilina 1 (PSEN-1), la penetrancia es del 100% (Lopera, et al., 1997). El gen de la presenilina 1 (PSEN-1) tiene una edad media de comienzo de la enfermedad de 45 años (rango 29-62 años) (Larner, 2006). Del 18 a 50 por ciento de todos los casos de Alzheimer familiar son debidas a las mutaciones asociadas al gen de la PSEN-1 (Cruts & Van Broeckhoven, 1998), existiendo actualmente alrededor de 230 mutaciones en este gen y son diversas las formas de presentación a nivel clínico y neuropatológico.

Se conoce que el curso de la EA es de inicio lento, sutil y progresivo, por lo cual en ocasiones se hace difícil distinguir entre el envejecimiento normal y EA. Hoy en día, una parte muy importante del conocimiento de los mecanismos patológicos subyacentes en la enfermedad de Alzheimer, se ha ido logrando a través de los estudios genéticos y clínicos, los cuales proporcionan un mayor entendimiento de las causas, desarrollo y curso de esta enfermedad. Desde la publicación de los criterios NINCDS-ADRDA en 1984 (National Institute of

Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA), la comprensión de las bases biológicas de la EA, ha avanzado en gran medida, lo que permite una comprensión sin precedentes de la enfermedad.

Para el diagnóstico de Demencia Alzheimer, al momento, se deben tener en cuenta los criterios convenidos por *NINCDS-ADRDA* y los criterios descritos por la asociación Americana de Psiquiatría en el actual *DSM-V*, publicado recientemente (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Association AP, DSM-V, 2013), y donde los criterios para su diagnóstico se basan en alteración cognitiva de varios dominios cognitivos, especialmente de la memoria, seguidos por problemas de orientación en el espacio y en el tiempo, trastornos de comportamiento y pérdida de autonomía de manera progresiva. El diagnóstico de la EA debe diferenciarse del declive de la función cognitiva normal asociada al envejecimiento, la cual es más gradual y no es incapacitante, a diferencia de la EA, donde la disminución de la capacidad cognitiva es lo suficientemente severa para interferir en las actividades de la vida diaria.

Los criterios para el diagnóstico clínico de EA, propuestos desde 1984, debieron ser revisados de acuerdo a los conocimientos obtenidos en la últimas décadas, con el fin optimizar su especificidad, valorando las manifestaciones clínicas más características, los marcadores más reconocidos y los rasgos propios de otras demencias que suelen considerarse en el diagnóstico diferencial. De manera reciente, el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento (NIA) y la Asociación de Alzheimer (AA), patrocinaron una serie de reuniones de asesoría para establecer una revisión de los criterios diagnósticos e investigación para la EA (Croisile, Auriacombe, Etcharry-Bouyx & Vercelletto, 2011). Los grupos de trabajo revisaron biomarcadores, epidemiológicos y pruebas neuropsicológicas, y propusieron marcos conceptuales, así como los criterios de investigación operativa sobre la base de la evidencia

científica que prevalece hasta la fecha. Se conformaron diferentes grupos de estudio: Etapa Preclínica, Déficit Cognitivo Leve y Demencia Alzheimer. El grupo de trabajo Preclínico propuso tres fases preclínicas de la EA: amiloidosis asintomática, amiloidosis asintomática + neurodegeneración, amiloidosis + neurodegeneración + deterioro cognitivo sutil; este grupo de trabajo desarrolló recomendaciones para determinar los factores que mejor predicen el riesgo de progresión de la cognición normal al deterioro cognitivo leve (DCL) y a la Demencia de Alzheimer.

Los grupos de trabajo sobre los criterios clínicos principales relativos al DCL debido a EA y la Demencia Alzheimer, tuvieron como objetivo, orientar el diagnóstico en el ámbito clínico. Al momento se han establecido los siguientes biomarcadores para los grupos de DCL y EA: 1) neuroimagen estructural por resonancia magnética, en donde se deben observar cambios estructurales cerebrales visibles con la participación temprana y amplia del lóbulo Temporal Mesial (LTM) y la presencia de cambios moleculares en neuroimagen visto con Tomografía por Emisión de Positrones-PET (con hipometabolismo o hipoperfusión en las zonas escamosas); 2) análisis de líquido cefalorraquídeo; 3) análisis de β amiloide o proteínas Tau y 4) a nivel cognitivo, compromiso de la memoria episódica. Ellos establecen que debe haber también al menos uno o más biomarcadores anormales entre neuroimagen estructural (RM), neuroimagen molecular con PET, y el análisis de fluido cerebroespinal de β amiloide o proteínas Tau. El rápido crecimiento del conocimiento sobre el potencial mecanismo patogénico de la EA incluyendo la amiloidopatía y la tauopatía, han generado ya, numerosos enfoques terapéuticos experimentales para entrar en ensayos clínicos (Albert, et al., 2011).

3) Epidemiología

Las enfermedades neurodegenerativas, particularmente las demencias, son un problema de salud pública de gran magnitud en todos los países con poblaciones envejecidas (OPS, 2013). La EA está considerada como la demencia de mayor prevalencia mundial junto con la demencia vascular (DV); actualmente se estima que alrededor de 36 millones de personas en el mundo tienen demencia, un 0,5% en la población mundial, distribuidos entre un 50 a 60% de los casos en los países occidentales (World Alzheimer's Report, 2010).

En términos generales, la prevalencia de demencia se sitúa por debajo del 2% en el grupo de ancianos de edades comprendidas entre 65 y 69 años; este valor se duplica cada 5 años a partir de los 65 (Rademakers, R., Cruts, M., Van Broeckhoven, C., 2013), alcanzando un 10-17% en el grupo de 80 a 84 años (Rademakers, et.al., 2013). En el estudio mundial de Ferri (Ferri, et al., 2006), se aprecia una prevalencia similar en Europa, Norteamérica, Sudamérica y Asia Oriental. Para el 2005, de manera global, se calculaban 24 millones de personas con demencia, con 4 a 6 millones de casos nuevos cada año (un nuevo caso diagnosticado cada 4 segundos) (OMS, 2013). Para el 2010 el estimado pasó a 36 millones de personas que viven con demencia en todo el mundo y se calcula que esta cifra se duplica cada 20 años, indicando que para el año 2050 las personas de 65 años en adelante conformarán el 22% de la población mundial, 80% de ellas provenientes de Asia, África o América Latina (OMS, 2013), esperándose unas 115 millones de personas con demencia (World Alzheimer's Report, 2009). Se pronostica un incremento particularmente rápido del número y la proporción de personas mayores en la China, India y América Latina (United Nations Population Division, 2003).

En el escenario mundial, los siete países con mayor número de personas con demencia son China, Unión Europea, Estados Unidos, India, Japón, Rusia e Indonesia y en nuestro continente el mayor número de pacientes se encuentra en Norte América y en menor proporción en Suramérica (Helmer, Pasquier & Dartigues, 2006). El estudio EURODEM, tomó cohortes de varios países europeos para observar la prevalencia en porcentajes de EA en Europa. Estos estudios estiman que hay 850.000 casos de EA y otras demencias en países como Francia y cerca de 220.000 casos nuevos por año (Hofman, Rocca, Brayne, Breteler, Clarke, Cooper, 1991). Para America Latina, acorde a los cálculos proyectados para el 2020 y 2040, la prevalencia en mayores de 60 años será de 4.1 y 9.1%, evidenciando un aumento significativo si las comparamos con las cifras estimadas en 2001, de 1.8%.

En Colombia se ha determinado una prevalencia de 1.8 y 3.4% en grupos de pacientes mayores a 65 y 75 años respectivamente, sin embargo estos datos corresponden a demencia sin precisar su clasificación (Rosselli, Ardila, Pradilla, 2000). De manera similar los datos de EPINEURO revelan que poblaciones mayores de 50 años presentan una prevalencia general para demencias de 1,3% ascendiendo esta cifra a 3.04% en mayores de 70 años. En este estudio, las regiones de mayor prevalencia fueron la región suroccidental y la oriental con 2.2% y 1.9% respectivamente (Pradilla, Vesga, León & GENECON, 2003; Pradilla, et al., 2002). Según las cifras anteriores, las proyecciones presentadas de demencia en mayores de 60 años y el crecimiento poblacional esperado según el DANE (Departamento administrativo nacional de estadística), en Colombia son cifras de alto impacto para los sistemas de salud.

Los casos de demencia se incrementan de forma exponencial con la edad, siendo previsible una auténtica epidemia a nivel mundial en los próximos años debido al envejecimiento

progresivo de la población. Con el creciente número de personas que viven a edades más avanzadas, se prevé que esta enfermedad afecte de manera importante las finanzas de los estados. Se considera que el costo global de la demencia aumentará en proporción al número de personas que la presenten (Batsch & Mittelman, 2012). El costo de la enfermedad de Alzheimer y de otras demencias representa el 1% del producto interior bruto (PIB) mundial, o sea, 604.000 millones de dólares (OMS, 2013). Los fondos dedicados al Alzheimer tendrían que multiplicarse por 15 para brindar a quienes sufren de esta enfermedad, un financiamiento comparable de quienes presentan enfermedades cardiovasculares y por 30 para igualar el financiamiento para quienes padecen cáncer (OMS, 2013). Según estos datos, los gobiernos tendrán que dar mayor importancia a la EA y otras demencias similares, al momento de diseñar las políticas de salud. A nivel mundial, debería ser una de las prioridades de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y figurar en la agenda de los encuentros gubernamentales, estando los gobiernos del mundo muy mal preparados para los trastornos económicos y sociales que van a causar estas enfermedades (Batsch & Mittelman, 2012); adicionalmente esta es una enfermedad de alto impacto social, lo que origina cambios para el individuo y para la sociedad.

Podemos entonces darnos cuenta, que son múltiples las razones por lo que existe una necesidad urgente de encontrar la eficacia en los tratamientos y de incrementar esta eficacia en la fase preclínica de la Enfermedad de Alzheimer. Estas intervenciones se han definido previamente como "las intervenciones que se inician en la ausencia de deterioro cognitivo leve (DCL) o demencia, con la intención de posponer el inicio, reducir el riesgo de presentar la enfermedad, o evitar por completo los estadios clínicos de la EA (Reiman, Langbaum & Tariot, 2010). Los investigadores creen cada vez más en la idea de que intervenir en el proceso de la

enfermedad de Alzheimer en sus etapas tempranas y presintomáticas, antes de la acumulación de daños irreversibles, es lo prioritario; actualmente la fase preclínica es una de las fases más estudiadas de la enfermedad, siendo crucial para tomar medidas que mejoren el pronóstico y la evolución de la enfermedad.

4) Envejecimiento normal vs patológico

El conocimiento del proceso que presenta la EA, de igual forma ha facilitado comprender mejor el proceso del envejecimiento normal. Si bien, se hace difícil diferenciar la vejez normal y EA, debido a la presencia de pérdida cognitiva y cerebral en ambas condiciones, se hace aún más difícil su diferenciación cuando hay la presencia de una enfermedad neurodegenerativa en estadios tempranos (Raz, Lindenberger, Rodriguez, Kennedy, Head, Williamson, Dahle, Gerstorf & Acker, 2005). Se considera el envejecimiento, un proceso en el que ocurren una serie de cambios graduales biológicos, psicológicos y sociales asociados a la edad, que son intrínsecos e inevitables, y que ocurren como consecuencia del paso del tiempo. El patrón de cambios es muy heterogéneo, mayores cambios en la corteza frontal, temporal, en el putámen, el tálamo y accumbens, acompaña el proceso de envejecimiento normal. A través de neuroimagen se aprecian cambios en el grosor del volumen cortical y subcortical, los cuales pueden ser rastreados en períodos de un año, con reducciones anuales de entre 0,5% y 1,0%. (Raz, et.al., 2005). Una fuerte sensibilidad para la degeneración relacionada con la edad se ha observado en la red fronto-estriado-talámico. Debido al aumento de la edad, la materia blanca se ve afectada por una pérdida progresiva de la integridad de la fibra; la degeneración de la

sustancia blanca relacionada con la edad conduce a un mayor número de lesiones hiperintensas en las imágenes potenciadas en T2. En el patrón de perfusión cerebral, el envejecimiento también influye, observándose un deterioro perceptible del flujo sanguíneo cerebral global y del volumen sanguíneo (Schuster, Essig & Schröder, 2011).

En el envejecimiento saludable se observa la reducción de las capacidades cognitivas específicas, por ejemplo la velocidad de procesamiento, la de funciones ejecutivas y la memoria episódica. Estas reducciones son, en grado sustancial, mediadas por los cambios neuroanatómicos, lo que significa que entre 25 y 100% de las diferencias entre participantes jóvenes y mayores en una selección de las funciones cognitivas se explica por las diferencias de grupo en las características estructurales del cerebro (Blankenship & Feller, 2010); el envejecimiento cerebral se asocia a modificaciones en la morfología y fisiología de la neurona, a la disminución en el número de sinapsis y a la reducción en la capacidad funcional de la misma (por alteración en la síntesis, liberación y unión del neurotransmisor que se libera al espacio sináptico). Se afirma que factores genéticos en interacción con aspectos ambientales pueden explicar la heterogeneidad de este proceso en la población senil y la reserva cognitiva como una prueba de la poderosa influencia del medio ambiente sobre el llamado envejecimiento cerebral. Así por ejemplo, mientras que el proceso de adquisición de nuevas huellas de memoria es muy sensible, otras habilidades como la capacidad lingüística para definir palabras (vocabulario), presentan cambios mínimos; adicionalmente, la lenificación en el procesamiento de la información el cual es un factor fundamental subyacente al envejecimiento (Bateman, et al., 1994). Los estudios demuestran que las habilidades de memoria disminuyen en la vejez (Craig & Jennings, 1992; Salthouse, 1991). Este descenso, sin embargo, parece ser diferencial, caracterizando sólo con

algún tipo de memoria, particularmente la memoria episódica, la cual es vulnerable a los efectos de la edad (Craik, 1999; Light, 1991, Naveh-Benjamin, et al., 2004). Por el contrario el envejecimiento patológico, dependiendo de la etiología del problema, mostrará los cambios propios a su condición. En el caso de las enfermedades degenerativas, particularmente la EA, decíamos anteriormente que sigue un patrón de deterioro gradual, iniciando una alteración cognitiva, para luego presentarse una alteración comportamental y un mayor compromiso en su cognición y su vida diaria de manera independiente.

5) Qué es la fase Preclínica de la EA: Detección y Retos actuales

La caracterización de las etapas por las que atraviesa la EA se ha determinado a través de diversos estudios, especialmente en familias portadoras de genes específicos (figura 1). Los primeros cambios cognitivos son sutiles y se observan especialmente en la memoria episódica, proponiéndose como el primer signo de la enfermedad (Grober & Kawas, 1997). Esta fase se denomina *Fase Preclínica* y se define como el periodo que transcurre entre la etapa asintomática, las primeras lesiones cerebrales y la aparición de los primeros síntomas cognitivos evidentes (Albert, DeKosky, Dickson, Dubois, Feldman, Fox, & Phelps, 2011; Twamley & Legendre, 2006; Storandt, Grant, Miller & Morris 2006; Backman, Jones, Berger, Laukka & Small, 2005). Este deterioro sutil ocurre a menudo, varios años antes de que la aparición de los cambios cognoscitivos y del comportamiento sean obvios y necesarios para que el diagnóstico clínico de Alzheimer se pueda dar (Albert, Moss, Tanzi & Jones, 2001; Backman, Small & Fratiglioni, 2001; Bondi, Monsch, Galasko, Butters, Salmon & Delis, 1994; Bondi, et al., 1999;

Chen, et al., 2001; Chen, et al., 2002; Fox, Warrington, S  ller, Agnew & Rossor, 1998; Jacobs, et al., 1995; Lange, et al., 2002; Masur, Sliwinski, Lipton, Blau & Crystal, 1994).

La caracterización cognitiva de la fase preclínica se ha realizado mediante la aplicación de protocolos con pruebas tradicionales usadas en neuropsicología (Albert, Moss, Tanzi & Jones, 2001). El CERAD, Test de Denominación de Boston, TMT A y B, FCSRT, Figura de Rey, TAVEC, Test de California, pruebas de la escala de memoria de Wechsler (Ayutyanont, et al., 2014; Grober & Kawas, 1997). Estos trabajos reportan compromiso de pruebas neuropsicológicas de la memoria episódica, de las funciones ejecutivas y de la velocidad perceptiva, siendo los dominios que mejor han discriminado a quienes desarrollaron Alzheimer de aquellos sujetos que permanecieron sin desarrollar la enfermedad (Twamley, Legendre & Ropacki, 2006; Bondi, et al., 1995; Bondi, Salmon, Galasko, Thomas & Thal, 1999; Linn, et al., 1995).

Los estudios realizados en fase preclínica de manera longitudinal, sugieren que comparando a los sujetos que desarrollan demencia tipo Alzheimer con aquellos que permanecen no dementes, los primeros presentan ejecuciones pobres en las pruebas cognitivas a través del tiempo. Fox y colaboradores (1998), probaron a miembros asintomáticos en riesgo de los pedigrees familiares de Alzheimer de inicio temprano sobre un período de seis años. Los que desarrollaron Alzheimer habían mostrado deterioro a través del tiempo, pero con una relativa estabilidad, en pruebas verbales de la escala de inteligencia de la memoria y del funcionamiento con relación a su desempeño inicial (cuando eran aparentemente no afectados), comparado al grupo que seguía siendo no demente. Resultados similares fueron encontrados por Elias y colaboradores (2000), en un estudio anticipado de 22 años de la cohorte de Framingham; ellos

encontraron alteraciones en las pruebas de razonamiento abstracto (semejanzas) y retención de dígitos (Escala de Inteligencia WAIS), las cuales fueron predictoras de la enfermedad de Alzheimer, diferenciando a los sujetos que por lo menos en diez años no presentaron demencia después de realizarse la evaluación neuropsicológica inicial. Otro estudio fue realizado por Backman, L. & Small, B. J. (1998), compararon personas que desarrollaron Alzheimer con personas no dementes por espacio de 3 y 6 años, encontrando déficit selectivo en la memoria episódica, con un periodo de estabilidad relativa hasta algunos años antes del diagnóstico. Recientemente Ayutyanont et al. (2014), reportó un análisis de datos longitudinales de PS1 E280A basado en pruebas neuropsicológicas como el CERAD, Figura de Rey, TMT, Wisconsin, Raven, tomando portadores de la mutación y no portadores con el fin de encontrar medidas cognitivas predictoras de la enfermedad. Los resultados de este análisis arrojan bajas puntuaciones en el aprendizaje de información nueva, recuerdo, retención y razonamiento abstracto, obtenidos durante un período libre de demencia, las cuales se asocian con el desarrollo de EA pre-clínica. En este estudio las medidas en la retención de información y en el razonamiento abstracto están entre los más fuertes predictores de EA pre-clínica.

De igual manera un buen número de estudios de neuroimagen han evidenciado alteraciones antes del diagnóstico clínico de Alzheimer: reducciones del volumen del cíngulo anterior y el surco temporal (Killiany, et al., 2002), cíngulo posterior y regiones temporoparietales y regiones frontales (Fox, et al., 2001), flujo sanguíneo cerebral en cíngulo y precuneus posteriores (Kogure, et al., 2000), metabolismo reducido de la glucosa en regiones temporo parietal (Azari, et al., 1993); y depósito de placas amiloides en corteza temporal y frontal (Morris, et al., 1996). Los diversos estudios muestran algunos cambios fisiológicos y patológicos en la EA pre-clínica. Signos neuropatológicos macroscópicos de la EA incluyen la

reducción de peso del cerebro con atrofia cortical y ampliaciones ventriculares principalmente debido a la pérdida neuronal en las estructuras temporales y parietales (Babiloni, Vecchio & Lizio, 2011). A nivel microscópico, se puede encontrar ovillos neurofibrilares (intracelular agregaciones de filamentos de proteína tau) y las placas amiloides (agregados extracelulares de beta-péptido amiloide), que particularmente se concentra en el hipocampo, corteza entorrinal y neocórtex parietal postcentral (DeCarli, 2001). Estudios recientes han demostrado que durante la fase presintomática, se produce degeneración neuronal incluso sin la presencia de síntomas clínicos (Mayeux, 2010; Kemp, Grossberg & Romano, 2009).

ETAPAS DE DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

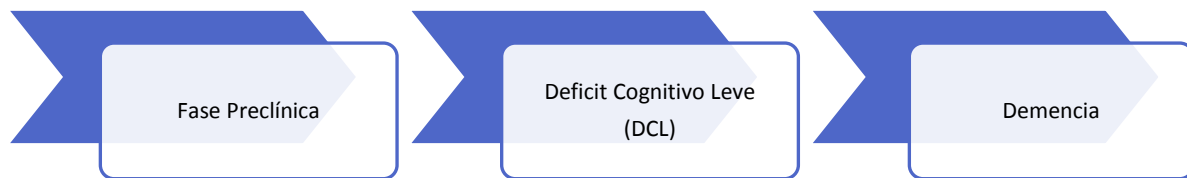


Figura. 1. A través de un continuo, la EA se va desarrollando desde una fase Preclínica, pasando por el DCL, hasta lograr un impedimento total del paciente la cual corresponde a la Fase de Demencia, a su vez, esta etapa inicia desde un estadio leve hasta llegar a la incapacidad física y mental total (severa). (Dubois, et.al., 2007; Albert, et al., 2011).

Posterior a la *Fase Preclínica*, aparece la fase denominada *Déficit Cognitivo Leve (DCL)* la cual se caracteriza por síntomas cognitivos no graves y funcionalidad normal (Albert, et al., 2011). Finalmente la fase de *Demencia*, donde los síntomas que se manifiestan, comprometen de manera gradual y progresiva la cognición, el comportamiento y la independencia (Dubois, et al., 2007). (figura 1). Hay actualmente otras posturas frente a una clasificación de las distintas fases consideradas en el curso de la EA. Recientemente investigadores como Dubois, (2010),

proponen solo dos fases: una denominada fase preclínica, la cual se caracteriza por el déficit cognitivo y funcionalidad normal (o predemencia) y otra clínica, la cual se considera a partir del inicio de los síntomas cognitivos y alteración funcional (demencia).

Actualmente existe un consenso creciente entre los investigadores, en cuanto a que la EA debe ser considerada como una entidad clínica biológica caracterizada por: 1) un fenotipo clínico bien definido (un síndrome amnésico del tipo hipocampal), y 2) los biomarcadores, especialmente los fisiopatológicos (Dubois, et al., 2010). Estos criterios, crean la posibilidad de que la EA pueda ser diagnosticada antes de la aparición de la demencia.

6) Estudios de la Memoria de Trabajo y la EA

Se postula entonces, que uno de los modelos más influyentes de la memoria de trabajo, es el conocido modelo multi-componente, propuesto por Baddeley y Hitch, 1974, el cual permitió ampliar el conocimiento acerca de los procesos involucrados en la memoria de trabajo, la cual se define como un sistema activo, responsable del almacenamiento temporal bajo el control de la atención y de la manipulación de la información, que permite retener a la vez, algunos datos de información, compararlos, contrastarlos o en su lugar relacionarlos entre sí, facilitando el aprendizaje de nuevas tareas y el manejo de la información necesaria para los procesos cognitivos de alta complejidad, tales como el lenguaje la comprensión, el aprendizaje, el razonamiento y en la resolución de problemas (Baddeley & Hitch, 1974; Baddeley, 1986).

Un sin número de actividades de nuestra vida diaria requieren la intervención de la memoria de trabajo: cuando debemos mantener información importante durante breves períodos de tiempo, marcar un número telefónico, mantener direcciones de lugares mientras le prestamos atención a indicaciones que nos dieron para llegar a un lugar determinado, resolver un problema que ofrece múltiples posibilidades, etc. En estas situaciones no sólo debemos mantener ciertos aspectos de la información en estado accesible a nuestra conciencia sino que debemos realizar operaciones cognitivas con ellos, uniendo partes, manipulando o transformando ítems. Este almacenamiento de ítems y manipulación de operaciones es lo que comúnmente llamamos memoria de trabajo, involucra procesos y representaciones las cuales están activadas en formas temporales e implicadas en el control, la regulación y el mantenimiento activo de información relevante para una tarea al servicio de la cognición compleja (Miyake & Shah, 1999).

Una de las perspectivas teóricas más destacables en el estudio de la memoria de trabajo es la reflejada en el modelo multi-componente (Baddeley & Hitch, 1974; Baddeley, 1986). Este modelo está compuesto por el *ejecutivo central* y los buffers subsidiarios: *fonológico* y *visoespacial*. El ejecutivo central es responsable de la manipulación y procesamiento de la información de manera activa; está conformado por un conjunto de procesos encargados de la asignación de los recursos atencionales (capacidad para enfocar, dividir y cambiar la atención, inhibición de distractores, división atencional en tarea dual), de la recuperación estratégica de información de la memoria de largo plazo (Baddeley, 1982; Baddeley, et al., 1999) y de planificar los procesos requeridos para la coordinación y programación de las operaciones mentales; se asocia con el área prefrontal dorsolateral y medial, y con regiones parietales (Baddeley & Logie, 1996; Smith & Jonides, 1999; Nyberg, 2002; D.I. Burin & Duarte, 2005)

El ejecutivo central proporciona un vínculo entre los sistemas subsidiarios que hacen parte de este modelo: el *buffer fonológico* (buffer verbal) y el *buffer viso-espacial*. (Baddeley, 1996). Estos sistemas subsidiarios, que al comienzo fueron concebidos como unitarios, fueron ampliados con posterioridad (Baddeley, et al., 1986; Baddeley & Larsen, 2007). El bucle fonológico se dividió entonces en dos procesos: el almacenamiento pasivo de información fonológica y en el proceso de control articulatorio que consiste en el denominado *rehearsal* o proceso de repaso (repaso sub-vocal) que permite actualizar la información y evitar que la huella de memoria se pierda; es responsable del almacenamiento temporario de información auditiva verbal y de la transformación de los estímulos visuales en formato fonológico; es el componente responsable de preservar información basada en el lenguaje; tiene como misión almacenar información de tipo lingüístico; esta información puede provenir tanto de estímulos externos como del interior del sistema cognitivo. Se ha caracterizado como un almacén temporario pasivo, con un proceso de mantenimiento activo de naturaleza articulatoria, y tiene un importante papel en la adquisición del lenguaje y de la lecto-escritura (Baddeley, et al., 1999). Regiones parietales y temporales izquierdas se asocian con el aspecto pasivo del lazo fonológico, y el área de Broca con el mecanismo de repetición articulatoria (Pia Rama, et al., 2001; Nyberg, Forkstam, Petersson, Cabeza & Ingvar, 2002).

El otro almacén que hace parte de la memoria de trabajo es el buffer viso-espacial, se conoce que recibe información tanto desde la percepción visual (vía registros sensoriales), como por la recuperación de información procedente del almacén a corto plazo en forma de imágenes. Se ha sugerido su fraccionamiento en dos componentes o subsistemas separados: uno para información visual y otro para información espacial, los cuales son de carácter independiente,

pero relacionados (Logie, 1995; Logie & Pearson, 1997; Della Sala, Gray, Baddeley, Allamano & Wilson, 1999;; Quinn & McConnell, 1996, 1999). El almacén visual (*visual cache*) se encarga del almacenamiento pasivo de información visual percibida o generada internamente y el espacial interno (*inner scribe*), está encargado de la codificación, mantenimiento y repaso activo de secuencias espaciales o movimientos percibidos (análogo al repaso subvocal); es el componente responsable de procesar y preservar información de naturaleza visual y espacial proveniente del estímulo externo e interno en forma de imágenes mentales o de la percepción de la imagen (Baddeley, 1986, 2007; Baddeley, et al., 1974; Baddeley, et al., 1999); de igual forma está implicado del uso de reglas mnemotécnicas de imágenes visuales, las cuales, imponen organización, establecen asociaciones y centran la atención en la información. Se relaciona con la activación de zonas occipito-temporales y occipito-parietales (Jonides, et al., 1998).

MODELO

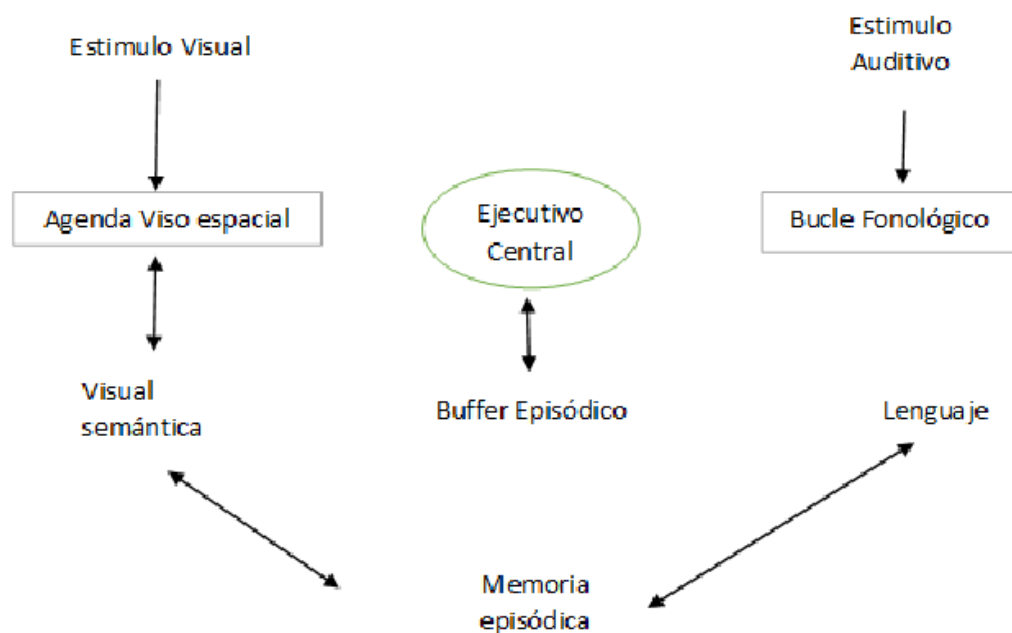


Figura 2. Modelo de Baddeley de memoria de trabajo (2000). El modelo incluye tanto componentes de almacenamiento como de procesamiento de la información. Una característica necesaria del modelo es su capacidad para coordinar la información de los diferentes sistemas: un sistema central de gestión de los recursos atencionales, llamado ejecutivo central, y unos subsistemas de mantenimiento y de tratamiento especializados respectivamente en la información verbal y visuoespacial. La memoria de trabajo permite mantener temporalmente la información y su manipulación interviene siempre que las demandas del entorno hacen necesario controlar y compartir la atención.

Baddeley (2000), propuso una revisión de su modelo de memoria de trabajo en la cual incluyó un cuarto componente, el *buffer episódico*, que jugaría un importante papel en la recuperación de la información de la memoria a largo plazo. Este buffer consiste en una estructura de capacidad restringida que se encarga del almacenamiento temporario de información de los sistemas subsidiarios y de la memoria a largo plazo (Baddeley, 2000). Estas representaciones internas son de corta duración, pero se pueden almacenar por periodos largos de tiempo a través de mantenimiento activo o estrategias de ensayo, y pueden ser sometidas a diversas operaciones que manipulan la información de tal manera que lo hace útil para un comportamiento dirigido a un objetivo (Baddeley, 2000), así vemos como este sistema de memoria permite saber que la memoria de trabajo está involucrada en procesos y representaciones (figura 2).

De acuerdo con este modelo, los pacientes con EA leve, a menudo se deterioran en la ejecución de tareas de atención compleja que dependen de la asignación efectiva de recursos de atención, por ejemplo, tareas de procesamiento dual, o que requieran la separación y el cambio de atención eficiente (Parasuraman & Haxby 1993; Perry & Hodges 1999). Los trabajos acerca del deterioro de esta memoria en presencia de la EA datan de varias décadas atrás. Los trabajos

de Baddeley y col. (1986, 1991, 1997, 1999), en donde se evalúa el desempeño de los buffer fonológico y viso-espacial, pusieron en evidencia la alteración de la memoria de trabajo en pacientes con EA de manera inicial y el papel que juega la memoria de trabajo en el curso del deterioro. Se afirma que esta función es particularmente susceptible, tanto a los cambios de las estrategias de evocación, la activación de información almacenada en la memoria a largo plazo, y las funciones de atención selectiva, como en la capacidad de llevar a cabo más de una tarea a la vez (Baddeley, et.al., 1999, 2000).

En esta serie de investigaciones referidas anteriormente, se pone en evidencia la alteración existente en el ejecutivo central, el cual es el responsable de supervisar las acciones de los procesos activos de la memoria a corto plazo, como son el almacén fonológico de entrada, bucle articulatorio y sistemas de memoria visuoespacial (conductas no automáticas). Como resultado de la alteración en el ejecutivo central, se puede observar la imposibilidad de atención dividida, el mantenimiento consciente de información en la memoria a corto plazo y en las tareas de acceso a la memoria semántica (Spinnler, et al, 1988). En prácticamente todas estas tareas, los resultados de los pacientes con EA son cuantitativamente inferiores a los sujetos normales, lo que sugiere que el deterioro se extiende a través de los aspectos de la memoria de trabajo, tanto verbal como visuoespacial (Spinnler, et al., 1988) y la tarea dual medida en rendimiento, puede ser útil para la detección temprana de la EA (Baddeley, 1997, 1999; Kaschel, Logie, Kazen & Della Sala, 2009; Logie, Della Sala, MacPherson & Cooper, 2007).

Otros estudios exploran este déficit en pacientes con Alzheimer (Morris & Robin, 1994; Kopelman, 1985, 1986; Morris & Baddeley, 1988), sugiriendo que un déficit en el componente

ejecutivo central puede ser la fuente de otras alteraciones en el proceso de deterioro cognoscitivo. Una posición similar es tomada por Becker (1988), quien sugiere que los pacientes con Alzheimer presentan dos déficit principales: uno que implica una debilitación en nuevos aprendizajes (síndrome amnésico) y un defecto en el funcionamiento del componente ejecutivo central de la memoria de trabajo. Se afirma que una red de regiones del cerebro, incluyendo la corteza prefrontal, es crítica para el mantenimiento activo de las representaciones internas que son necesarios para el comportamiento dirigido a un objetivo.

CAPÍTULO II. PARADIGMA DE LA TAREA DUAL EN LA EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

A pesar del conocimiento actual del compromiso cognitivo en el curso de la EA, las pruebas desarrolladas para su detección precoz, no ofrecen la sensibilidad necesaria para detectar cambios iniciales en las funciones que muestran un compromiso más temprano, como son la memoria episódica y las funciones ejecutivas (Jacobs, et al., 1995; Baddeley, Della Sala, MacPherson, Logie & Cochinni, 2002). Basados en los estudios anteriores, pretendemos incursionar en la comprensión de los déficit subyacentes en la EA a través de la evaluación del componente principal de la memoria de trabajo con pruebas experimentales de carácter dual, que nos permitan evaluar el ejecutivo central y sus buffer específicos, en pacientes que se encuentran en diferentes estadios de la EA: en fase preclínica, en déficit cognitivo leve (DCL) y en demencia leve, lo cual será una contribución relevante en el estudio de la memoria. En la actualidad la memoria de trabajo se considera uno de los mecanismos centrales de la cognición humana; diversos investigadores apoyan la idea que la memoria de trabajo es uno de los mayores logros de la evolución humana señalándose como uno de los conceptos más importantes de la neurociencia moderna. (Goldman-Rakic, 1992).

1) ¿Qué función evalúa la tarea dual?

El uso de la tarea dual como herramienta diagnóstica se ha extendido a lo largo de las investigaciones en pacientes con EA, DCL y adultos mayores sanos, para evaluar la participación del ejecutivo central y sus buffers subsidiarios, mecanismos encargados de retener

temporalmente y manipular la información verbal y visual (Badeley, 1986, Della Sala, Spinnler, 1999, MacPherson, 2007). Estas tareas, también se han diseñado de manera experimental para explorar y evaluar componentes cognitivos específicos del ejecutivo central, que involucran tres medidas relevantes: la ejecución de cada una de las dos tareas por separado y la ejecución en condición de tarea dual (Logie, Cochini, Della Sala, Baddeley, 2004; MacPherson, Della Sala, Logie, 2004). La ejecución de tareas duales requieren la distribución de la atención entre la inhibición de la información irrelevante, la activación de la información relevante y la operación de una o más tareas alternativas; esta capacidad de distribuir la atención depende, por un lado, de la ejecución adecuada de los recursos requeridos por cada una de las representaciones y de los procesos que están activos en cada momento y, por otro, de la cantidad de recursos disponibles. (Baddeley, 2004). La tarea dual permite evaluar estos múltiples componentes del ejecutivo central, el cual se desempeña como una estructura supervisora que selecciona voluntariamente estrategias y coordina actividades en orden de procesar los estímulos que fueron almacenados en los sistemas subsidiarios. Es así como el modelo multi-componente, provee un marco viable dentro del cual se puede explicar la ejecución de tareas duales, evidenciando la temporalidad del suceso y a la vez dando cuenta acerca del compromiso del procesamiento de información en importantes tareas cognitivas.

El soporte de un amplio rango de estudios de tareas duales llevadas a cabo en pacientes con EA, han permitido comprender en gran medida, el funcionamiento y compromiso del ejecutivo central. Es amplio el uso de las tareas duales en la investigación: tareas de retención de dígitos o listas de ítems, fueron propuesta ya por Miller en 1956, posteriormente tareas de dígitos vs tareas de razonamiento (Wright, 1981), supresión articulatoria, tiempos de reacción

simple y digito span (Baddeley, Logie, Della Sala & Spinnler, 1986), recuerdo de palabras vs verificación de oraciones (Morris, Craik & Gick, 1990), recuerdo de dígitos vs tareas de seguimiento (Baddeley, et al., 1991), dígitos y tracking (Robertson, Ward, Ridgeway & Nimmo-Smith, 1994; Greene, Baddeley & Hodges, 1996), tareas de lápiz y papel vs seguimiento (Della Sala, Baddeley, Papagno y Spinnler, 1995), dígitos vs tareas de seguimiento (Ritchie, Artero & Touchon, 2001), tareas de secuencia de dígitos vs tareas de memoria viso-espacial (MacPherson, Della Sala, Logie & Wilcock, 2006), dígitos vs tareas de seguimiento (Inasaridze; Della Sala & Logie, 2007; Foley, Kaschel, Logie & Della Sala, 2011), tareas de seguimiento vs recuerdo de dígitos (Foley, Cocchini, Logie & Della Sala, 2015). (Tabla 1)

Tabla 1

Estudios realizados con tareas duales en diversas condiciones clínicas

Autor	Población	Tarea usada	Resultados
Wright 1981	Adultos normales	Dígitos vs tareas de razonamiento	Con la edad hay decremento en la atención dividida y en la capacidad de procesamiento. Los resultados se discuten en términos de la competencia por la capacidad limitada de procesamiento de la memoria de trabajo.
Baddeley, Logie, Bressi, Della Sala, Spinnler 1986	Alzheimer	Supresión articulatoria, tiempos de reacción simple y	Características necesarias del modelo, es su capacidad para

		digito span	coordinar la información de dos subsistemas
Morris, Craik & Gick 1990	Adultos sanos	Recuerdo de palabras vs verificación de oraciones	No se evidencia deterioro en la ejecución de la tarea dual en adultos sanos
Baddeley, Logie, Della Sala & Spinnler 1991	Alzheimer esporádico	Dígitos vs listas de ítems	Pobre desempeño del ejecutivo central y de los sistemas subordinados a él; se sugiere que la alteración presente en la realización de tareas duales, evidencia el compromiso del ejecutivo central
Baddeley, Bressi, Della Sala, Logie & Spinnler, 1991	Alzheimer esporádico	Recuerdo de dígitos vs tareas de seguimiento	Alteración en coordinación de tareas duales y cambios de estrategias
Robertson, Ward, & Ridgeway 1994	Alzheimer	Dígitos y tracking	Correlación entre el rendimiento en la tarea individual vs tarea dual
Greene, Baddeley & Hodges, 1996	Alzheimer esporádico	Dígitos vs tracking	Correlaciones de la tarea individual y rendimiento de la tarea dual. Compromiso del ejecutivo central
Baddeley, Della Sala, Gray, Papagno & Spinnler, 1997	Alzheimer esporádico	Lapiz y papel vs seguimiento	Presencia de alteración del ejecutivo central
Ritchie, Artero & Touchon.	DCL	Dígitos vs tareas de	Bajo rendimiento en la

2001		seguimiento	ejecución de tareas duales, mostrando alteración en el ejecutivo central
Holtzer, Burright & Donovanick, 2004.	DCL	Cancelación visual vs retención de dígitos auditiva; Forma alternativa de la prueba de cancelación vs carta fluidez visual.	Los resultados revelaron que el grupo con DCL presenta significativamente mayores costos en la tarea dual en comparación con los dos grupos de control. Además, como fue evidente en los análisis de función discriminante, las medidas de tarea dual eran muy precisas y mejor que las medidas neuropsicológicas tradicionales para discriminar DCL
Dannhauser, Walker, Stevens, Lee, Seal & Shergill, 2005.	Amnésicos DCL	Atención dividida vs tareas de procesamiento sensorial pasiva utilizando RMf	Hay cambios en la red funcional de la atención dividida en pacientes con DCL, lo que se refleja en baja activación cortical prefrontal.
MacPherson, Della Sala & Logie 2007	Jóvenes y Adultos Mayores sanos	Tareas de secuencia de dígitos vs tareas de memoria visuo-espacial	La realización de tareas simultáneas tiene costos cognitivos mínimos para los individuos sanos, mientras que en sujetos con la EA,

			los pacientes muestran deterioro en tareas duales, especialmente durante la codificación y fases de recuperación de la tarea de memoria
Inasaridze, Della Sala & Logie, 2007	Adultos Mayores sanos	Dígitos vs tareas de seguimiento	Tareas duales tienen costos cognitivos mínimos para los sujetos sanos.
Foley, Kaschel, Logie, & Della Sala, 2011	Adultos sanos DCL	Dígitos vs tarea de seguimiento	El deterioro en la ejecución de la tarea dual no es exclusiva de la EA, se puede presentar en DCL y en depresión, se observa pobre ejecución.
Foley, Cocchini, Logie & Della Sala, 2015	Adultos jóvenes, adultos mayores sanos Alzheimer	tareas de seguimiento vs recuerdo de dígitos	La evaluación de la tarea dual es adecuada para el seguimiento de la progresión en el tiempo, y ella indica cuando hay progresión a la EA

Debido a la importancia de la tarea dual como herramienta diagnóstica, nosotros utilizamos en este estudio una tarea dual experimental diseñada por el grupo de Neurociencias Cognitivas de la Universidad de Edimburgo, la cual consiste en tareas de orden verbal, recordar series de dígitos y otra de orden perceptivo motor como lo son las tareas de seguimiento (tracking). Esta tarea se realizará en pacientes en fase preclínica para determinar si es la tarea

dual una herramienta sensible a evaluar pacientes que aún no han desarrollado la EA y los cuales se encuentran en una condición especial

2) ¿Cómo se deteriora esta función en la EA?

Los trabajos iniciales realizados bajo la tarea dual, planteaban la hipótesis de si la capacidad de combinar el rendimiento en dos tareas de manera simultánea, es una capacidad particularmente afectada en pacientes con demencia Alzheimer. De los trabajos realizados en sujetos sanos y con EA, se pudo conocer que una característica necesaria del modelo, es su capacidad para coordinar la información de dos subsistemas como son el buffer fonológico y el viso-espacial, se pudo conocer acerca del funcionamiento del ejecutivo central y el desempeño de los sistemas subordinados a él y sugerir que la alteración presente en la realización de tareas duales evidencia el compromiso del ejecutivo central (Baddeley, Logie, Bressi, Della Sala, Spinnler, 1986; Baddeley, Spinnler, et al., 1988). Como resultado de este deterioro, se puede observar la imposibilidad de atención dividida, mantenimiento consciente de la información en la memoria a corto plazo y en las tareas de acceso a la memoria semántica (Morris & Baddeley, 1988); así mismo refleja, que el deterioro se extiende a través de los aspectos de la memoria de trabajo, tanto verbal como visoespacial (Spinnler, et al., 1988). Trabajos realizados por Morris en 1984, 1986; Kopelman, 1985; Morris y Baddeley, 1988, exploran este déficit en pacientes con Alzheimer y sugieren que un déficit en el ejecutivo central es característico, lo cual puede ser la fuente de otros déficit en el proceso de deterioro cognoscitivo. Una posición similar es tomada por Becker (1988), quien sugiere que los pacientes con Alzheimer presentan dos déficit

principales: uno que implica una debilitación en nuevos aprendizajes (síndrome amnésico) y un defecto en el funcionamiento del componente ejecutivo central de la memoria de trabajo. Resultados similares se han obtenido de una gama de combinaciones de las tareas y del estudio de Greene (et al., 1996), donde se observa una alta correlación entre el rendimiento en la tarea individual (ejm, dígitos y tracking) versus el rendimiento en la tarea dual (Baddeley & Logie, 1986; Robertson, Ward, Ridgeway & Nimmo Smith, 1994). Otros estudios sugieren que la memoria de trabajo se ve afectada, tanto en la coordinación de tareas duales como en los cambios de estrategias de evocación, la activación de información almacenada en la memoria a largo plazo, y las funciones de atención selectiva, apoyando la idea de que la coordinación de las demandas de almacenamiento requiere la intervención del ejecutivo central (Baddeley, Breéis, Della Sala & Logie, 1991). (Tabla 2)

Este tipo de herramientas también han generado preguntas acerca de si es la elección del tipo de tareas que son combinadas y no la exigencia cognitiva de los requerimientos de la tarea, lo que determina que la ejecución sea sustancialmente disminuida bajo condiciones de tareas concurrentes. Ha esto han dado respuesta diferentes investigaciones en donde se han evaluado adultos sanos y pacientes con EA con el paradigma de la tarea dual, sugiriendo que la realización de tareas simultáneas tiene costos cognitivos mínimos para los individuos sanos, mientras que en sujetos con la EA, los pacientes muestran deterioro en tareas duales, especialmente durante la codificación y fases de recuperación de la tarea de memoria (Fernandes & Moscovitch, 2000; MacPherson, et al., 2004; Inasaridze, Della Sala & Logie, 2007).

En otra serie de estudios se compararon grupos de pacientes con la enfermedad de Alzheimer (EA) y personas sanas mayores y jóvenes en tareas de secuencia de dígitos y la

memoria visuoespacial, como tarea única y posteriormente como tarea dual; todos los grupos mostraron buen rendimiento en la tarea individual, mientras que la demanda en la tarea concurrente varió, mostrando un claro déficit en la tarea dual, los pacientes con EA. Los resultados de otros estudios, sugieren un recurso cognitivo identificable para la coordinación de tareas dentro de un sistema de múltiples componentes, como lo es la memoria de trabajo; han demostrado diferencias en la ejecución de tareas de memoria de trabajo entre pacientes sanos y pacientes con demencia leve tipo Alzheimer de manera selectiva en el mecanismo de coordinación del ejecutivo central, reflejado en la incapacidad de realizar dos tareas de manera simultánea (Cocchini, Della Sala, Baddeley, 2004; MacPherson, et al., 2004; Della Sala, Cocchini, Logie, Allerhand & MacPherson, 2010). Otros trabajos realizados (Baddeley, et al., 1991; MacPherson, et al., 2004; MacPherson, Della Sala, Logie & Wilcock, 2007), indicando que la alteración del ejecutivo central de manera inicial en la enfermedad de Alzheimer es leve y no es sino hasta etapas avanzadas que todos los aspectos del sistema de memoria de trabajo se comprometen (Baddeley, et al., 1991; Fabienne, Linden & Salmon, 1999). Estos trabajos han llevado a considerar esta alteración en la EA como un marcador temprano (Logie, 2007; MacPherson, Parra, Moreno, Lopera & Della Sala, 2012).

Basados en un amplio rango de estudios sobre la presencia de la alteración de la memoria de trabajo, el compromiso del ejecutivo central en la EA y la tarea dual como herramienta diagnóstica de alta sensibilidad y diferenciación, se evaluaron (con pruebas experimentales duales), el desempeño de la memoria de trabajo en un grupo de sujetos pertenecientes a una extensa familia antioqueña en la región de Colombia, portadora de Alzheimer Precoz. Este estudio apunta a explorar la hipótesis planteada acerca de si los pacientes que presentan formas genéticas de EA de inicio precoz muestran un déficit en los mecanismos que involucran el

sistema ejecutivo central y su comportamiento en el tiempo. El estudio de portadores asintomáticos con tareas que midan la memoria de trabajo, permitirá conocer si este sistema se altera aún antes de que se manifieste la enfermedad, considerándose así como un marcador para la detección temprana de EA (Logie et al., 2004; MacPherson et al., 2012).

Entender el funcionamiento de los mecanismos que subyacen a la memoria de trabajo en el curso del deterioro, es fundamental en el análisis del déficit cognitivo temprano que ocurre en EA. De igual forma, la exploración de la memoria de trabajo a través de pruebas experimentales en una población que porta la mutación E280A del gen PSEN-1 de inicio temprano es de gran importancia, debido a que se tiene la oportunidad de investigar el comportamiento del ejecutivo central en estadios iniciales de la enfermedad, el curso y su evolución. Adicionalmente se tendrá la posibilidad de realizar correlaciones frente al comportamiento en poblaciones con EA de origen esporádico. No existen reportes en la literatura sobre el estudio de pacientes de presentación temprana y de formas genéticas y su compromiso con la memoria de trabajo, particularmente el ejecutivo central.

3) Ventajas de la Tarea Dual en relación a otras herramientas de evaluación en la EA:

Contribuciones a la fase preclínica de la EA.

Los trabajos realizados con la tarea dual, son una fuente de información sobre el papel que ella juega en las actividades cognitivas complejas que desarrollamos de manera cotidiana y de manera importante, los mecanismos que subyacen a su funcionamiento.

Múltiples ventajas ofrece la tarea dual como herramienta de evaluación en la EA:

- 1) Permite explorar el funcionamiento de la memoria de trabajo en condiciones experimentales y bajo tareas sensibles convirtiéndose en una herramienta diagnóstica que contribuye a la detección e intervención temprana, y encontrar marcadores cognitivos, las cuales, junto a otras herramientas diagnósticas, permitirán realizar un trabajo de suma importancia dentro del estudio de la EA.
- 2) Realizar dos tareas concurrentes es una habilidad que se deteriora tempranamente en la EA, por ejemplo, conducir y hablar, caminar y hablar al tiempo. Esta es una metodología sencilla de bajo costo para evaluar estos defectos de la vida diaria.
- 3) Esta metodología permite ajustar la tarea al nivel cognitivo del paciente y a su nivel cambiante, puesto que la EA es progresiva y el defecto es creciente. La metodología es flexible en cuanto al ajuste de la tarea permitiendo partir del nivel en el cual el paciente puede dar rendimiento y tener un referente de la capacidad de almacenamiento inicial. Esto facilitará evaluar el desempeño inicial individual y observar el cambio a través del curso de la enfermedad (presencia de deterioro).
- 4) Esta metodología no tiene limitaciones culturales, por lo cual puede ser aplicada a personas con bajos niveles de educación.
- 5) En términos de la sensibilidad al progreso de la enfermedad, los estudios han demostrado que estas tareas son sensibles y permiten discriminar los efectos de las enfermedades

neurodegenerativas (EA), de los cuadros depresivos y de los procesos del envejecimiento normal, sugiriendo que pueden proporcionar buenas medidas para detectar la EA y supervisar su progresión.

En este proyecto se busca mejorar la sensibilidad de la evaluación neuropsicológica para la detección temprana de esta condición y poner de manifiesto la importancia de investigar, si este mismo defecto de la memoria de trabajo, está presente en pacientes sanos que son portadores de la mutación E280A (desde estadios tempranos de la EA), como una alteración inicial de información en demandas ejecutivas de la memoria de trabajo. La identificación previa en Antioquia de una forma familiar de Alzheimer genético, con más de 5.000 herederos y con más de mil portadores en riesgo, es una oportunidad única para estudiar la etapa preclínica de la EA y su transición hacia el DCL y la demencia. La exploración de la memoria de trabajo a través de pruebas experimentales en una población que presenta EA de inicio temprano es de gran importancia, debido a que se tendría la oportunidad de investigar el funcionamiento del ejecutivo central en estadios iniciales de la enfermedad, su curso y evolución.

En el análisis longitudinal realizado por Acosta, col, 2011, en este grupo poblacional, se identificaron diferentes fases: una fase denominada Pre-DCL asintomático seguida del Pre-DCL sintomático, posteriormente el DCL, demencia y muerte. Como mencionara anteriormente, también se tendría la posibilidad de realizar aportes frente al comportamiento en poblaciones con EA de inicio tardío y esporádico, que es donde se han realizado la mayoría de estudios mencionados anteriormente. Es de destacar que no existen reportes en la literatura de poblaciones en fase preclínica de la EA ni de presentación temprana ni de formas genéticas. Considerándose la EA como un síndrome amnésico-disejecutivo, es de gran importancia la exploración del este sistema en este tipo de poblaciones, las cuales se consideran únicas en el

mundo, permitiendo profundizar sobre los mecanismos de la memoria de trabajo. La identificación de marcadores preclínicos puede tener efectos sociales y económicos para los afectados, las familias y la sociedad.

4) Contribuciones de los estudios de la mutación E280A en el gen PSEN-1 de la EA

La presente investigación se lleva a cabo en una extensa población portadora del gen de la PSEN-1 con la mutación E280A. En Colombia no se le ha dado tanta importancia a este tipo de enfermedades, sin embargo según los datos estadísticos del Comité Asesor sobre Demencia de Alzheimer (CASDA), para 1995 en el país deberían haber aproximadamente doscientas mil personas afectadas, de las cuales un 15 o 20% tendría la forma genética y el resto le presentación esporádica. Los estudios más relevantes acerca de la enfermedad de Alzheimer en Colombia, se han venido desarrollando en la Universidad de Antioquia desde el año 1985, por el grupo de Neurociencias, el cual ha obtenido logros muy significativos con relación al estudio de formas genéticas de EA curso pronóstico y tratamiento. El hallazgo de una nueva mutación en el gen de la presenilina 1 (PSEN-1) ha sido el generador de múltiples investigaciones sobre la EA de origen genético. Desde el año 1989, cuando se inició el estudio con 3 familias, hasta la fecha, con 46, se ha encontrado que los afectados comparten la misma mutación. De manera recientemente se reportaron en Antioquia, dos nuevas mutaciones en el gen PSN1: la mutación I147T (Villegas, 2006) y la V94M (Arango, et al., 2001) solo presente en una familia.

Las familias de la mutación E280A, están distribuidas en el norte y centro del departamento de Antioquia, Colombia, constituyéndose en el grupo con efecto fundador más grande del mundo de Alzheimer genético (Lopera, et al., 1997). Este fenómeno se presenta porque en Colombia

existen todavía grupos familiares numerosos y con poca movilidad geográfica, lo cual facilita la identificación de conjuntos de familias extensas con múltiples individuos afectados por el mismo trastorno.

El grupo de familias afectadas es el más homogéneo que existe en el orden mundial; aproximadamente cinco mil personas, en su mayoría jóvenes y niños pertenecen a esta genealogía; existen aproximadamente 2.000 descendientes en primer grado de sujetos afectados con un 50% de riesgo. Esto significa que existen por lo menos 1.000 portadores de la mutación en el momento actual. Se cree que ésta mutación pudo haber sido traída en la época de la colonización por un europeo, posiblemente español, que se instaló en la región de Antioquia y produjo un efecto fundador (Lopera, et al., 1997). Las 46 familias antioqueñas afectadas por la demencia tipo Alzheimer genético de inicio precoz, tienen en común ser naturales del centro y del norte de Antioquia, compartir algunos apellidos y poseer el mismo fenotipo de la enfermedad. Los municipios donde se encuentran localizadas dichas familias son: Ituango, San José de la Montaña, Yarumal, Cedeño, Campamento, Angostura, Santa Rosa de Osos, Belmira, Sopetrán, Sabanalarga y Liborina. (ver mapa figura 3). Si se tiene en cuenta la historia del departamento, su poblamiento y conformación, bien se podrían establecer algunas pautas de orientación con respecto de la hipótesis planteada de que esta mutación fue traída por los españoles. Los estudios de mezcla de ancestría realizados en esta población dan indicios que la composición de la mezcla genética se presenta en un alto porcentaje europea, frente la africana y amerindia (Jahir,E., 2007).

DISTRIBUCION GEOGRAFICA DE LA POBLACION DE ALZHEIMER EN ANTIOQUIA- COLOMBIA

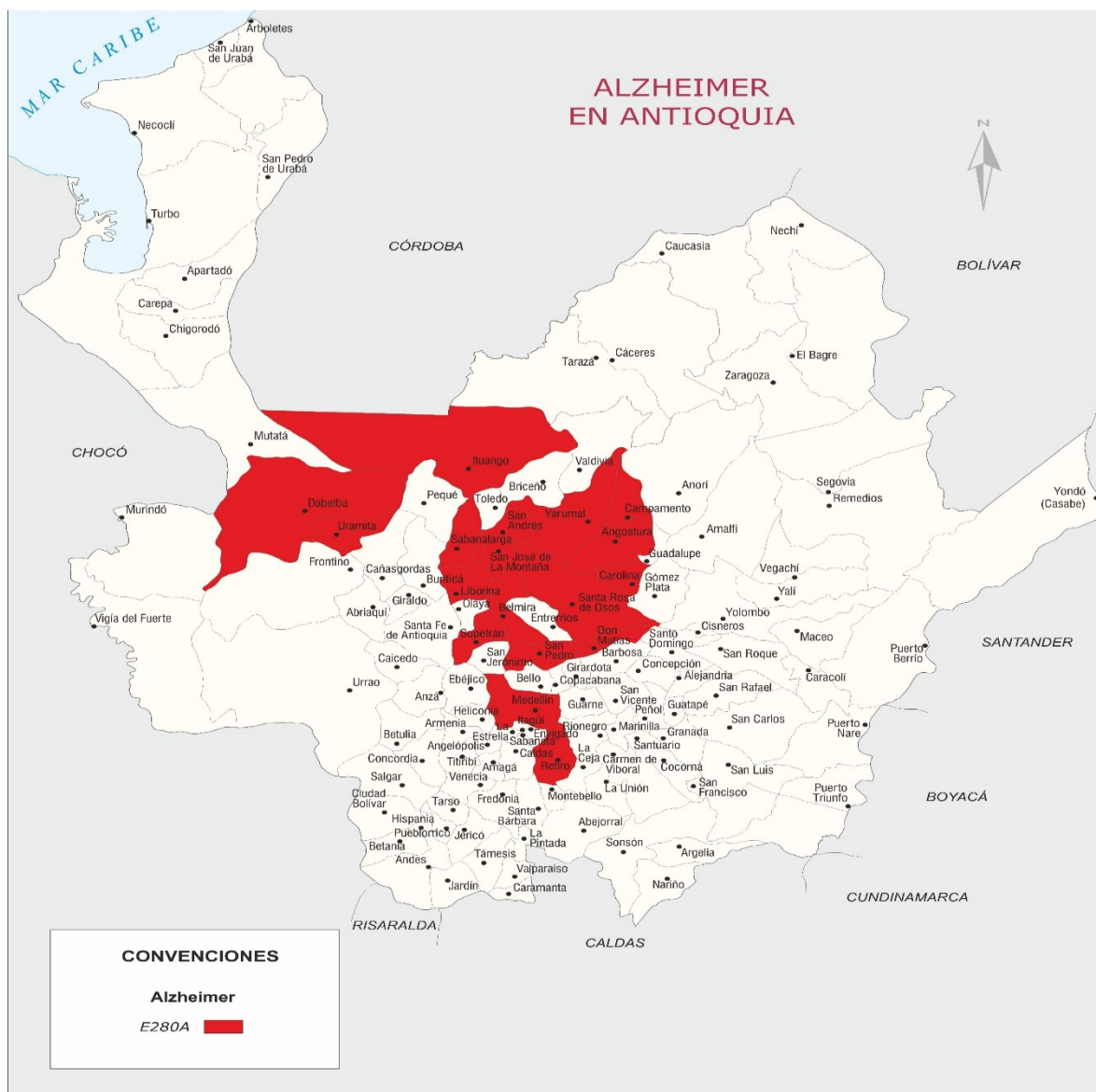


Figura. 3. Distribución geográfica en la región de Antioquia de la familia portadora de la mutación E280A del gen de la PSEN-1

Características de la mutación E280A

Los estudios reportados de la mutación E280A se centran en las características genéticas, neuropatológicas, neurofisiológicas, clínicas, y de neuroimágenes. Los hallazgos han aportado conocimientos acerca del comportamiento de la mutación:

- Se considera hasta el momento el mayor grupo poblacional del mundo con Alzheimer de presentación temprana (Lopera, et al., 1997).(figura 4)
- Inicio temprano, entre los 40 y 45 años de edad, los afectados portan una sustitución de ácido glutamínico por alanina en el codon 280 del gen de la PSEN-1 en el cromosoma 14; esta sustitución determina un aumento de los depósitos B-amiloide en la corteza cerebral, pero con predominio del B-amiloide de 42 aminoácidos. (Lopera, et al., 1997).
- El curso clínico neurológico incluye síntomas atípicos como mioclonías, convulsiones, y cambios de comportamiento. El perfil cognitivo es predominante amnésico puro, y asociado a múltiples dominios en las diferentes etapas de la enfermedad (Acosta, et al., 2011).
- En promedio a los 33 años de edad los pacientes presenten Pre-DCL asintomático, a los 38 años, Pre-DCL sintomático, a los 45 años DCL y la demencia a la edad de 50 años (Acosta, et al., 2011).
- La edad promedio de muerte es de 59 años (58-61). El tiempo medio de progresión de la fase asintomática a la sintomática pre-DCL es de 4 años (2-8), a partir de los síntomas pre-DCL a DCL es de 6 años (4-7), de DCL a demencia es de 5 años (4-6), y desde una demencia hasta la muerte fue de 10 años (9-12). El tiempo promedio de duración de la

enfermedad es de 20 años luego de haber iniciado los primeros síntomas (Acosta et al., 2011)

- En fases preclínicas se observa que las quejas subjetivas de memoria parecen ser el síntoma más temprano de la enfermedad, asociada a presencia de intrusiones, leve anomia y dificultades de concentración (Ardila, et al., 2000) y de manera específica la memoria episódica tanto verbal (Romero, Valencia, Aguirre, Buschke & Lopera, 2010) como visual (Parra, Della Sala, Abrahams, Logie, Méndez & Lopera, 2011), las cuales al parecer se afectan en estos pacientes, 10 años antes de presentar la enfermedad; estos déficits se expresan clínicamente cuando se ha producido la pérdida neuronal sustancial, lo cual sugiere que cuando las personas con EA o en riesgo de desarrollar EA son identificados con tareas de aprendizaje asociativo, los mecanismos más importantes a la enfermedad ya han comenzado a causar daños importantes (Parra, et.al., 2011).
- El perfil de deterioro muestra alteraciones en pruebas verbales de la memoria, del lenguaje, de las praxias constructivas y de razonamiento abstracto con rápido deterioro comparados con los pacientes con Alzheimer esporádico (Rosselli, Moreno, Ardila & Lopera, 2000).
- Estudios electrofisiológicos acerca del posible impacto del análisis espectral de EEG para detectar cambios funcionales tempranos en fases preclínicas de EA familiar (mutación E280A), sugieren la presencia de alteración de bandas beta en ausencia de signos clínicos. Se resalta que la modificación en la EEG de sujetos con predisposición genética a desarrollar EA se caracteriza por el cambio en la banda de frecuencia beta y la modificación de las regiones fronto-temporales antes del signo clínico de deterioro cognitivo (Rodríguez, et al., 2014).

- Estudios de biomarcadores se realizaron con portadores y no portadores en fases preclínicas y clínicas de manera transversal y con mediciones de Tomografía por Emisión de Positrones (PET), resonancia magnética estructural (RM), líquido cefalorraquídeo (LCR), con el objetivo de observar su curso de la enfermedad. Se encontró que los portadores de la mutación sin deterioro cognitivo tenían significativamente menor precuneus, el volumen del hipocampo más pequeño, menor A β 1-42, aumento de líquido cefalorraquídeo (LCR) y las mediciones de tau, fosfo-tau y plasma A β 1-42, fueron superiores. En los portadores, estas medidas comenzaron a cambiar aproximadamente 20, 15, 13, 16, 15 y 6 años antes de la edad media estimada a la aparición deterioro cognitivo (Fleisher, et al., 2015).

GENEALOGÍA DE LA FAMILIA CON LA MUTACIÓN E280A DEL GEN PSEN-1 **DE ANTIOQUIA-COLOMBIA**

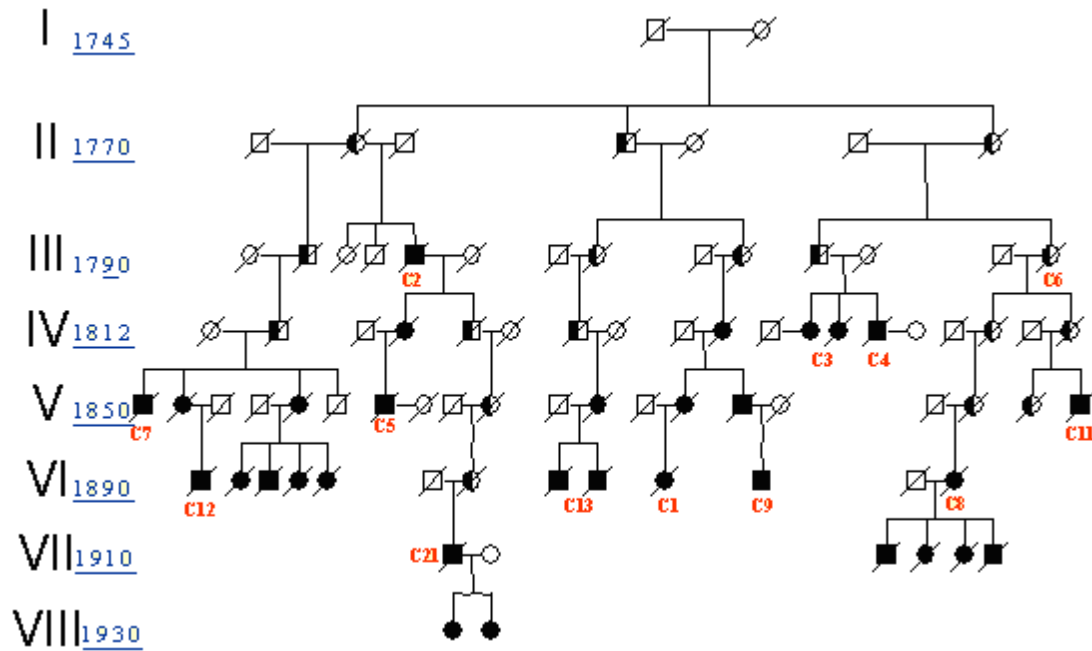


Figura 4. Genealogía de familias con la mutación E280A asociada a Alzheimer Familiar. Los sujetos portadores de la mutación se distinguen en la genealogía por estar marcados de negro. Los números romanos son las generaciones y los números arábigos son años (ver Lopera et al., 1997 para otros árboles genealógicos). Al momento se tienen reportadas 46 familias. Se puede observar a través de esta genealogía que es un gen autosómico dominante con penetrancia completa.

CAPÍTULO III. EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA DE LA FASE PRECLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: EVIDENCIAS ACTUALES

1) Introducción

Los estudios con portadores de mutaciones de genes asociados a la EA son de gran interés para el estudio de las características cognitivas y el estudio de marcadores de la EA en fase preclínica (Seto-Salvia & Clarimon, 2010). Las investigaciones realizadas con la tarea dual en pacientes con EA esporádica, sugieren que los déficit observados en la ejecución de estas tareas son característicos de la EA (Logie, Della Sala, MacPherson, y Cooper, 2007; Anderson, Bucks, Bayliss, y Della Sala, 2011) y no se observan en el envejecimiento sano, en donde los sujetos son capaces de realizar las mismas tareas simultáneamente con muy poca disminución en el rendimiento de cada tarea (Logie, et.al., 2011). Los pacientes con EA esporádica, se ven afectados en las primeras etapas de la enfermedad, en la capacidad de realizar dos tareas simultáneamente a pesar de ser capaces de realizar adecuadamente las tareas por separado (Baddeley, et al., 1991; Baddeley, et al., 1986; Della Sala, et al, 2010; Holtzer, Burright & Donovan, 2004; Logie et al., 2004; MacPherson, et al., 2007; Sebastián, Menor, y Elosua, 2006). Este deterioro en la ejecución de la tarea dual en pacientes con EA, es independiente de las diferencias en la tarea individual (simple), entre pacientes y controles sanos, en estas tareas, cada participante lleva a cabo la tarea a su propios niveles de capacidad individual y por lo tanto los grupos son contrastados en términos de la realización de tareas simples (ya que cada participante realiza las tareas a su propio nivel de habilidad individual y, por tanto, los grupos se hacen coincidir en cuanto a la ejecución de la tarea individual).

Se afirma, que el deterioro en la tarea dual también es independiente de las demandas cognitivas generales, como la reducción de las demandas de las dos tareas individuales, lo cual no elimina el efecto de la tarea dual, mientras que el aumento de las demandas tiene efectos similares en los pacientes e individuos sanos (Logie et al., 2004). De igual forma, se conoce, que la incapacidad para la ejecución se aumenta con la progresión de la enfermedad. (Baddeley et al., 1991). También se ha reportado que los pacientes con la EA presentan dificultades con la memoria episódica, tareas como recuerdo libre, recuerdo diferido y memoria de reconocimiento (Grady et al., 1988; Greene, Baddeley, y Hodges, 1996; Welsh, Butters, Hughes, Mohs, y Heyman, 1991). Sin embargo, tales dificultades también se presentan en adultos sanos mayores, y por lo tanto, mientras el declive de la memoria es altamente predictivo como un indicador temprano de la EA, sería ventajoso incluir en la evaluación, una tarea que demuestre estar específicamente relacionada con el déficit en EA, que no se base en diferencias cuantitativas entre EA y el envejecimiento sano (Craik, 1999; Park, Lautenschlager, Hedden, Davidson, Smith & Smith, 2002). Dado que el paradigma de la tarea dual tiene la ventaja de no demostrar efectos de adultos mayores sanos cuando las pruebas son aplicadas para la habilidad individual, puede ser usado también para evaluar y hacer el seguimiento de individuos con EA, en combinación con otras mediciones de la memoria episódica

La habilidad de los individuos con susceptibilidad genética a desarrollar EA, para realizar el paradigma de la tarea dual, no ha sido investigada hasta ahora. Este representa un importante grupo clínico para la determinación de si el deterioro cognitivo ocurre en las primeras etapas de la enfermedad. En el estudio actual, los individuos con la mutación E280A en el gen PSEN-1 se compararon con los no portadores de la mutación en términos de rendimiento de la tarea dual en

un intento de establecer si este paradigma podría diferenciar entre portadores y no portadores de la mutación genética. Todas las personas que portan esta mutación genética autosómica dominante de la EA, se manifiesta clínicamente evidente alrededor de 48 años de edad (Lopera et al., 1997).

2) Objetivos e Hipotesis

Objetivo General

El objetivo de este primer estudio es investigar a las personas que están en riesgo de presentar EA causada por la mutación E280A del gen PSEN-1 a través de pruebas experimentales de la tarea dual y demostrar si hay alteración en la ejecución de estas tareas, comparado con un grupo control.

Objetivos específicos

1) Determinar la presencia de alteraciones en el funcionamiento del sistema ejecutivo central en sujetos en fase preclínica con la mutación E280A en el gen de la presenilina 1(PSEN-1) responsable de la enfermedad de Alzheimer familiar precoz en Antioquia.

2) Comparar el desempeño de los sujetos en fase preclínica con la mutación E280A en el gen de la presenilina 1 (PSEN-1), en las pruebas específicas propuestas en este protocolo con pruebas tradicionalmente usadas en la detección y seguimiento de pacientes con EA.

3) Evaluar la tarea dual como herramienta diagnóstica y prueba sensible a detectar fallos en el funcionamiento del ejecutivo central de sujetos en fase preclínica con la mutación E280A del gen de la presenilina 1 (PSEN-1) en fase preclínica.

El grupo de participantes de esta investigación pertenecen a una extensa familia. Este grupo es particularmente especial, debido a que portan el gen de la PSEN-1 que causa EA tempranamente.

Las hipótesis a confirmar en este estudio son:

1) ¿ Los pacientes en fase preclínica de la mutación E280A del gen de la PSEN-1 muestran deterioro en la ejecución de tareas duales comparados con un grupo control ?

2) ¿ Pueden ser útiles las pruebas experimentales de tarea dual en la detección de cambios cognitivos en fase preclínica de la mutación E280A del gen de la PSEN-1 ?

3) Materiales y métodos

Participantes

Los participantes pertenecen a una extensa familia del departamento de Antioquia – Colombia, los cuales vienen siendo estudiados por el Grupo de Neurociencias de la Universidad de Antioquia (Lopera et al., 1997). Para confirmar la presencia de la mutación del gen, los participantes fueron seleccionados genéticamente de acuerdo con la metodología reportado por la enfermedad de Grupo Colaborador de Alzheimer (1995) (Lemere et al, 1996; Lendon et al, 1997), lo que resulta en su categorización como individuos que son portadores de la mutación del gen o individuos que no lo son. Se nos informó sobre el estado genético después de que los participantes habían completado el protocolo de evaluación usando un procedimiento anónimo. Por lo tanto, todos los participantes que entraron en el estudio se evaluaron a ciegas. Treinta y nueve (39) de los participantes dieron positivo para la mutación E280A (portadores), no presentaban quejas de memoria valoradas por medio de una Escala de Quejas Subjetivas de Memoria de 15 ítems (Dubois, 2000), en donde a cada uno de los participantes y un pariente cercano, se les pidió valorar sobre el estado de la memoria del participante. Veintinueve (29) de los participantes fueron negativos para la mutación E280A (no portador grupo de control sano). Los portadores y los controles no portadores sanos, no tenían historia de alteración neurológica o de trastorno psiquiátrico y obtuvieron en el Mini-Mental State Examination MMSE (Folstein, Folstein & McHugh, 1975), un puntaje igual o mayor a 24 puntos.

Criterios de inclusión

Grupo 1. Portadores asintomáticos de la mutación E280A del gen PSEN-1 con edades comprendidas entre los 35 y 45 años

- Estar genotipificados y ser portadores de la mutación E280A
- No presentar síntomas cognitivos ni quejas de memoria.
- Puntuación de 1 en el FAST y la Escala de Deterioro Global (Reisberg, Ferris, De León & Crook-1982) (anexo 1)
- Puntuación de 50 en la escala Barthel
- Puntuación igual o superior a 24 en Minimental State Examination (MMSE).
- No presentar historia de enfermedades neurológicas ni psiquiátricas
- Aceptar el consentimiento informado (anexo 5)

Grupo 2. No portadores parientes de las familias con Enfermedad de Alzheimer con edades comprendidas entre los 35 y 45 años

- Estar genotipificados y no presentar la mutación E280A
- Sin síntomas cognitivos ni quejas de memoria.
- Puntuación de 1 en la Escala del FAST y de Deterioro Global (Reisberg, Ferris, De Leon & Crook, 1982)
- Puntuación de 50 en la escala Barthel
- Puntuación igual o superior a 24 en el Minimental State.
- Aceptar el consentimiento informado

Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión para todos los grupos son:

1. Sujetos con trastornos cognitivos y/o quejas de memoria
2. Sujetos con Déficit Cognitivo Leve (DCL) debido a otras patologías
3. Sujetos con EA cuestionable no pertenecientes a E280A
4. Sujetos con desórdenes psiquiátricos o traumas craneoencefálicos
5. No aceptar el consentimiento informado

Las características demográficas de los portadores y controles sanos no portadores se muestran en la Tabla 2. Los dos grupos no difirieron significativamente en términos de edad ni escolaridad. Los portadores y no portadores controles sanos, fueron agrupados para las puntuaciones del Minimental. Adicionalmente, los dos grupos no difirieron significativamente en sus puntuaciones en la forma abreviada de la Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage (Yesavage, 1988). La investigación se completó en conformidad con la Declaración de Helsinki, se realizó el consentimiento informado, en el cual se exponen los propósitos, riesgos y beneficios de la investigación, (anexo 5).

Test Neuropsicológicos

El protocolo neuropsicológico empleado, es el mismo que el grupo tiene para la valoración clínica (anexo 1). Este protocolo fue validado en la región de Antioquia (Aguirre, Gómez, Moreno, Henao, Motta, Muñoz, Lopera, 2007).(anexo 1) Este protocolo incluye el CERAD en versión en español (Ver Aguirre-Acevedo et al., 2007), batería que comprende el Mini-Mental State Examination MMSE (Folstein et al., 1975), una prueba de memoria, evocación y

reconocimiento de ella, una prueba de praxias construccionales (copia y evocación), la prueba de fluidez verbal ‘animales’ y test de denominación de Boston modificado (Kaplan, Goodglass, & Weintraub, 1983). Adicionalmente el protocolo utilizado incluye: el test de la Figura Compleja de Rey – copia y evocación- (Osterrieth, 1944; Rey, 1941). Matrices Progresivas de Raven’s (Raven, 1982), subtest de Aritmética del WAIS (Wechsler, 1981), Test de Fluidez Fonológica (adaptado de Sumerall, Timmons, James, Ewing, & Oehlert, 1997), Test de Wisconsin modificado (Nelson, 1976), Trail Making Test Parte A of the (Reitan & Wolfson, 1993) y el Test de Cancelación de la “A” (Ardila, Rosselli, & Puente, 1994). Se integraron a este protocolo dos medidas más de memoria episódica que incluyen la Curva de Memoria Verbal (Ardila, et al., 1994), Test de Pares Asociados (Wechsler 1945) y se realizó un coeficiente intelectual con Escala de Inteligencia para adultos de Wechsler – Tercera Edición (WAIS-III) (Wechsler, 1997). (anexo 4).

Tabla 2.

Características demográficas de los participantes. Entre paréntesis se encuentran las medias y desviaciones estándar

	Portadores (n=39)	Controles No portadores (n=29)	t	p
Edad	35.59 (6.0)	38.41 (8.4)	-1.62	n.s.
Años de educación	9.77 (4.0)	9.69 (3.9)	0.08	n.s.
Género (masculino/femenino)	11/28	4/25		
MMSE (max = 30)	29.28 (1.2)	29.21 (1.6)	0.22	n.s.
Escala de Depresión Geriátrica-	1.47 (2.66)	1.93 (2.62)	-0.70	n.s.

Yesavage (max = 15)				
Span de dígitos	4.31 (0.8)	4.48 (0.6)	-1.00	n.s.

Paradigma de la Tarea Dual

En primer lugar, se evaluó la retención de dígitos a cada participante. Se les pidió realizar una tarea de recuerdo de dígitos consecutivos y luego la misma tarea de recuerdo de dígitos junto con una tarea de seguimiento (visuoespacial). (figura 5)

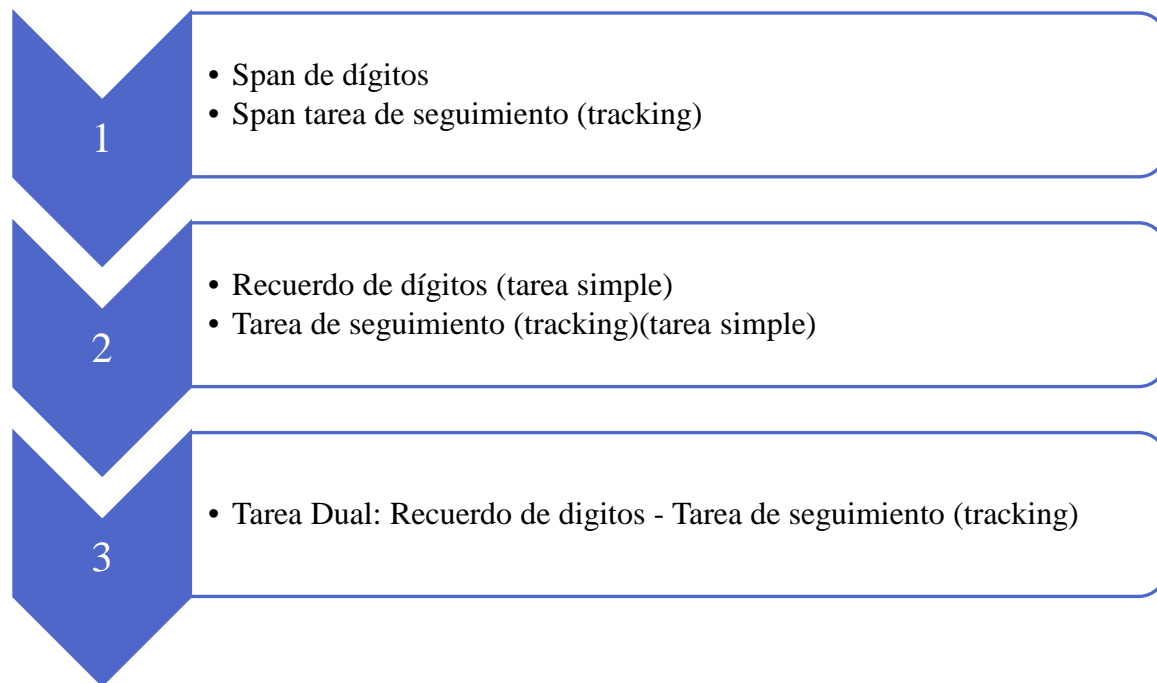


Figura 5. Pasos a seguir en la realización del Paradigma de la Tarea Dual.

Span de dígitos

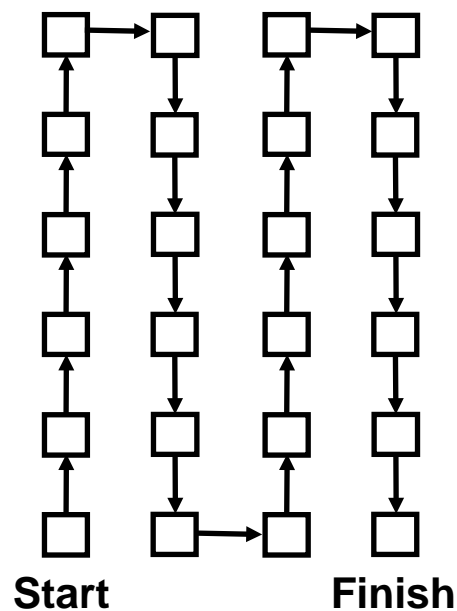
A los participantes se les presentaron listas de dígitos, las cuales fueron grabados a un ritmo de dos dígitos por segundo. Después de la presentación de cada lista, a los participantes se les pidió que recordaran inmediatamente los dígitos de forma verbal en el mismo orden que los habían escuchado. Les fueron presentadas primero secuencias de dos dígitos. Si dos de cada tres secuencias con dos dígitos eran correctamente recordadas, la longitud de la secuencia se incrementaba en un dígito. Este procedimiento de aumentar la longitud de las secuencias por un dígito continuó hasta que el participante no pudo recordar en serie, dos de tres secuencias a una longitud de secuencia dada. La retención de dígitos para cada individuo se tomó como la máxima longitud de la secuencia en la que un individuo era capaz de recordar dos de cada tres secuencias correctamente. No hubo límites de tiempo para recuperarlos. (anexo 2)

Recuerdo de dígitos tarea simple

A los participantes se les presentó una serie de listas de dígitos por un período de 90 segundos. Después de cada lista, se les pidió que recordaran inmediatamente los dígitos en el mismo orden en que previamente se había presentado. La longitud de la secuencia para cada lista, se fijó para cada individuo en función de su retención de dígitos, así que mientras que a un participante se le podía presentar secuencias de 5 dígitos de longitud, a otro participante se le podía presentar secuencias de 6 dígitos. El número de secuencias de dígitos presentadas a cada participante en el plazo 90 segundos, podía diferir entre aquellos que presentaban longitud de dígitos más corta o más larga. La variable dependiente fue el porcentaje de dígitos correctos en la posición correcta. No hubo límite de tiempo para el recuerdo.

Tarea de seguimiento secundaria

A los participantes se les presentó una hoja de papel que contenía un laberinto de cuadros conectados por flechas. A los participantes se les pidió poner una cruz en cada casilla de manera sucesiva lo más rápido posible durante 90 segundos. Si los participantes lograban llenar todas las casillas de la hoja antes de que el período de 90 segundos se cumpliera, se presentaba una segunda hoja de respuesta. (figura 6).



Puntaje Tracking (Tarea sola) = _____ Cuadrados omitidos (Tarea sola)=_____

Figura 6. Tarea de seguimiento (tracking) empleada para realizar la tarea secundaria (anexo 2)

Recuerdo de dígitos Dual

Los participantes llevaron a cabo la tarea de memoria dual de dígitos en la misma manera en que fue descrita la tarea de recuerdo de dígitos simple, pero esta vez llevaron a cabo la tarea

de dígitos conjuntamente con una tarea de tracking secundario. El recuerdo de dígitos fue realizada con el span individual que obtuvo cada participante. La variable dependiente para la memoria de dígitos fue la precisión.

4) Análisis Estadístico

La ejecución de los portadores y no portadores (controles sanos), en los test neuropsicológicos, fueron comparados usando muestras independientes t-test, cuando los datos fueron distribuidos anormalmente se realizaron pruebas no paramétricas Mann-Whitney-U. Para el análisis de rendimiento de la memoria de dígitos en la tarea dual, se realizó un análisis de varianza mixto (ANOVA) con grupos (portadores sanos vs. controles) como variable entre sujetos y tareas (sola vs dual) como variable intra-sujetos. Se realizaron análisis *Post hoc* utilizando pruebas de *t* de student con correcciones Bonferroni.

Las ejecuciones de las tareas que diferían significativamente entre los dos grupos son analizadas con un modelo de regresión múltiple para determinar la proporción de varianza que podría ser responsable de los efectos de grupo. Finalmente aquellos test que explicaron la gran proporción de varianza entre grupos, se les realizó análisis ROC para determinar su sensibilidad y especificidad.

5) Resultados

Test Neuropsicológicos

La Tabla 3 muestra las medias y las desviaciones estándar para el rendimiento de los dos grupos en las medidas neuropsicológicas. Las comparaciones entre los grupos de portadores vs controles, muestran en los portadores, puntajes significativamente más pobres de memoria asociados al rendimiento en el aprendizaje verbal.

Tabla 3.

Medias y desviaciones estándar aparecen entre paréntesis para las medidas de funciones neuropsicológicas usadas para comparar los sujetos portadores asintomáticos y los controles no portadores

	Portadores (n=39)	Controles no portadores (n =29)	Prueba estadística	p
Aprendizaje Verbal				
Longitud máxima (max=10)	8.95(1.3)	10.0 (0)	304.50#	< .0001
Número de listas (max=10)	7.56 (2.7)	4.41(1.5)	6.15*	< .0001
Recuerdo demorado (max=10)	4.49	5.69(0.9)	-4.19*	< .0001
Pares asociados				
Total correctas (max=24)	11.87(4.2)	16.26(2.3)	-5.56*	< .0001
Recuerdo de aprendizaje de ítems difíciles (max=8)	4.46(3.2)	7.86(2.0)	-5.30*	< .0001
Recuerdo inmediato de Figura Compleja de Rey (max=36)	14.14(6.9)	14.48(6.2)	-.21*	n.s.
CI WAIS Verbal	87.82(11.5)	92.2(14.2)	-1.41*	n.s.
Raven Parte A (max=12)	9.23(2.0)	8.83(2.1)	498.50#	n.s.
Denominación de Boston (max=15)	13.15(1.7)	13.48(1.2)	535.50#	n.s.
Aritmética del WAIS (max=10)	8.56(1.6)	8.41(1.6)	531.50#	n.s.

Fluidez verbal	11.54(5.3)	10.93(3.6)	0.55*	n.s.
Test de Wisconsin				
Errores	21.05(7.3)	22.79(8.6)	-0.89*	n.s.
Errores perseverativos	13.37(6.0)	15.72(7.6)	-1.42*	n.s.
Indice de conceptualización	11.05(7.5)	12.76(7.3)	-0.92*	n.s.
Categorías (max=6)	3.32(1.4)	3.17(1.5)	509.00#	n.s.
TMT Parte A				
Errores (max=24)	0.11(0.4)	0.14(0.6)	531.00#	n.s.
Tiempo (segundos)	69.36(49.0)	69.90(41.2)	-0.05*	n.s.
Cancelación de la A				
Omisiones	0.26(0.6)	0.62(1.9)	531.00#	n.s.
Tiempo(segundos)	36.47(16.1)	38.00(16.0)	-0.39*	n.s.

WAIS= Escala de Inteligencia para Adultos; * = Simple Independencia T-test; # = Mann-Whitney U-Test

La evaluación neuropsicológica estándar, reveló déficits amnésicos que habían pasado desapercibidos por los portadores y sus familiares. Los dos grupos no difieren de manera significativa en cuanto a la recuperación de la información visual de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth. El rendimiento de los portadores no los hizo diferir significativamente de los controles sanos en cualquiera de las otras medidas neuropsicológicas.

Paradigma de la Tarea Dual

La Tabla 4 muestra las medidas de retención de dígitos individuales y desviaciones estándar de los portadores y los controles no portadores. Una prueba *t*-student para muestras independientes, reveló que los portadores y los controles no difieren significativamente en términos de retención de dígitos.

Desempeño de la Tarea Dual

El rendimiento de los grupos en el recuerdo de la tarea simple de dígitos y la tarea dual se muestran en la Tabla 4. El modelo mixto de ANOVA, reveló un efecto principal significativo de grupo, $F(1,66) = 14.34$; $p < .0001$, $F(1,66) = 14.29$; $p < .0001$; y una interacción significativa, $F(1,66) = 5.65$; $p < .05$. El análisis *Post hoc* de Bonferroni, reveló que los dos grupos no difirieron significativamente en términos de ejecución de la tarea única que confirma que ambos grupos realizan la tarea de manera correcta en su propia capacidad.

Tabla 4.

Porcentaje entre los ensayos en una sola tarea y el rendimiento de doble tarea dígitos con desviaciones estándar en paréntesis de los dos grupos

	Portadores (n=39)	Controles no portadores (n=29)
Tarea Simple	90.78 (8.56)	94.99 (7.1)
Tarea Dual	83.24 (12.14)	93.27 (6.7)

En cuanto al rendimiento de la tarea dual, los portadores la realizaron significativamente peor que los controles ($p < .0001$). Además, los portadores mostraron una caída significativa en términos de recuperación de dígitos en la condición de tarea dual ($p < .0001$), considerando que los controles no portadores no lo hicieron. Para determinar la varianza asociada al recuerdo de dígitos en la tarea dual, aprendizaje verbal y el aprendizaje de pares asociados, el rendimiento de estas tareas se introdujeron en un modelo de regresión múltiple (Tabla 5). Para los portadores, la

recuperación de dígitos explicó 19.6% de la varianza. Cuando el aprendizaje del recuerdo verbal fue introducido en el modelo, explicó un adicional de 9.4% de la varianza. Cuando el recuerdo demorado del aprendizaje verbal y la memoria de pares asociados se añadieron al modelo, ello explicó un 5.1% adicional en la varianza pero en la memoria demorada del aprendizaje verbal no fue significativamente predictora. Por lo tanto el modelo final que incluye la memoria de dígito dual y el recuerdo del aprendizaje de pares asociados como predictores, mejoran significativamente la habilidad para predecir la proporción de varianza entre los portadores y no portadores.

Tabla 5.

Modelo de regresión para los portadores versus controles no portadores en la memoria de dígitos y las medidas de memoria

Variabes predictoras	R	R ²	Ajustado R ²	R ² Cambios	F(p)
DD simple	0.443	0.196	0.184	0.196	16.08 (< .0001)
DD y RAV	0.538	0.290	0.268	0.094	13.25 (< .0001)
DD,VL y PA	0.583	0.340	0.309	0.051	11.01 (< .0001)

DD = Dígitos dual; RAV = Recuerdo de Aprendizaje Verbal; PA = Pares Asociados

Los portadores que participaron en el estudio no informaron ninguna queja de memoria u otras quejas cognitivas. Sin embargo, la evaluación neuropsicológica formal (con pruebas tradicionales), reveló que algunos presentaron alteraciones en la memoria episódica. Por lo tanto, era necesario investigar el poder de clasificación de los test que explican la mayor proporción de varianza a través de los portadores con y sin alteraciones de la memoria episódica a nivel

individual. Los portadores se clasificaron como sintomáticos (N=20), si estuvieron a más de 1 desviación estándar (DE) por debajo de la media de los 29 controles no portadores en el recuerdo de aprendizaje verbal (significancia = 55.69 DE 50.93) y asintomáticos (n = 19) si obtuvieron menos de 1 DE del control no portador. Esto se basó en las recomendaciones recientes del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer que sugieren que los individuos con DCL tienen de 1 a 1.5 DE por debajo de la media para la edad y escolaridad (Albert et al., 2011). El análisis bajo la Curva (ROC) se llevó a cabo para investigar si el rendimiento en las tareas de memoria episódica y recuerdo de dígitos en la condición dual eran capaces de clasificar a los individuos en estos diferentes grupos correctamente.

En la Tabla 6 se muestran los resultados de este análisis. Para los portadores sin alteraciones de la memoria, este procedimiento dio lugar a una dramática caída en la clasificación del poder de las pruebas de memoria, pero no de la medida de la tarea dual, que proporcionó 68% de sensibilidad y 72% de especificidad para conversión al EA.

Tabla 6
ROC análisis de dígitos dual y memoria episódica, variables que explicaron las grande proporción de
varianza entre los grupos

	Todos los portadores vs Controles no portadores (n=39)	Portadores con deterioro de la memoria vs controles no portadores (n= 20)	Portadores sin deterioro de la memoria vs controles no portadores (n= 19)
Dígitos Dual			
Punto de corte	> 93.18	≤ 86.36	≤ 93.18
Sensibilidad	72.41	75.00	68.42
Especificidad	76.92	82.76	72.41

AUC(p)	0.76 (< .001)	0.85 (< .001)	0.67 (<.05)
PPV	78.9	75.0	61.9
NPV	70.0	82.8	77.8
Aprendizaje Verbal Recuerdo diferido			
Criterio	> 4	≤ 4	≤ 5
Sensibilidad	89.66	100	53.63
Especificidad	51.28	89.66	58.62
AUC(p)	0.76 (< .001)	0.97 (< .001)	0.51 (n.s.)
PPV	87.0	87.0	45.5
NPV	57.8	100.0	65.4
Pares Asociados Recuerdo Difícil			
Criterio	≤ 6	≤ 3	≤ 6
Sensibilidad	74.4	85.0	47.4
Especificidad	75.9	93.1	75.9
AUC(p)	0.80 (< .001)	0.99 (< .001)	0.62 (n.s.)
PPV	80.6	90.5	58.8
NPV	68.8	96.4	71.0

6) *Discusión*

Estudios realizados con la tarea dual en sujetos con EA esporádica, han demostrado déficit significativo en la ejecución de tareas duales en las primeras etapas de la enfermedad (Baddeley et al, 1986, 1991; Della Sala et. al, 2010; MacPherson et al., 2007). En este estudio

los sujetos portadores, mostraron un significativo deterioro en la ejecución de la tarea dual en comparación con controles sanos (no portadores). Un análisis más detallado reveló que el rendimiento en la tarea dual, comparado con el recuerdo del aprendizaje asociado, explicó la mayor proporción de la varianza entre los portadores y controles. Estos hallazgos sugieren que el deterioro en el mecanismo de coordinación del ejecutivo central medido con la tarea dual, caracteriza a la mutación E280A de la EA familiar en sus primeras etapas. Ni los participantes ni los informantes reportaron problemas de memoria cuando completaron el cuestionario aplicado, sin embargo algunos individuos mostraron deterioro en la memoria episódica cuando fueron evaluados clínicamente. Por lo tanto, los portadores se subdividieron en aquellos individuos que presentaban déficit de memoria episódica y quienes no lo presentaban y se realizó un análisis comparativo entre grupos, revelando que los grupos divididos de acuerdo a la presencia o ausencia de alteraciones de la memoria episódica, impactó de manera importante en el poder de clasificación de los estándares en pruebas de memoria de los portadores (algo que se espera de esta manipulación), pero no modificaron el poder de clasificación de la variable de la tarea dual en la misma medida. Cuando los portadores asintomáticos fueron comparados con los no portadores, en recuerdo de dígitos en la tarea dual, los niveles de sensibilidad fueron de 68% y de especificidad de 72%, para los portadores asintomáticos. Estos hallazgos sugieren que el rendimiento durante el recuerdo de dígitos en la tarea dual, puede ser un marcador preclínico de la EA, mientras que el rendimiento en tareas de aprendizaje verbal parece ser un marcador clínico temprano de la enfermedad. Tomados en conjunto, los resultados presentados aquí sugieren que la combinación de estas dos tareas en la evaluación tanto de las características clínicas y preclínicas de la enfermedad podría ayudar a reducir los falsos positivos y falsos negativos.

Los costos de la tarea dual reportados en los portadores no parecen estar relacionados con su desempeño en las medidas neuropsicológicas incluidas en este estudio. Los portadores sólo diferían significativamente en su rendimiento en las medidas de la memoria episódica en comparación con los controles y no en las medidas de coeficiente intelectual, la función ejecutiva o la velocidad de procesamiento. Esto está de acuerdo con estudios realizados con pacientes con EA esporádicos que también se ha demostrado que el rendimiento de tarea dual no está influenciada por las puntuaciones del MMSE como mostró MacPherson et al. (2007). El rendimiento en otras medidas neuropsicológicas y su asociación con el rendimiento de tarea dual en estudios con pacientes con EA esporádicos, no ha sido específicamente examinada. Se podría argumentar que los déficit reportados en tareas duales (y algunos estudios en el envejecimiento), es simplemente una consecuencia de la disminución de los recursos de procesamiento cognitivo, es decir, la velocidad de procesamiento, en lugar de un deterioro en un mecanismo específico responsable de la coordinación de dos tareas al mismo tiempo. Sin embargo, en el actual estudio, los grupos de portadores y no portadores, no difirieron significativamente, en la velocidad de procesamiento, evaluada mediante el Trail Making Test parte A y la Prueba de Cancelación de la A. Esto sugiere que el déficit de la tarea dual en nuestro grupo no es simplemente debido a la velocidad de procesamiento más lenta. Aunque esta evidencia acerca de las diferencias entre pacientes con EA y el grupo control en la velocidad de procesamiento son post-hoc ellas le dan mayor mérito a la investigación, nos dan confianza que los efectos de tarea dual relacionados con la EA, no son simplemente debido a las dificultades en el cambio de tareas o a la lentitud en la velocidad de procesamiento. Por lo tanto, se podría argumentar que en nuestro estudio, los portadores asintomáticos están en la etapa equivalente a la progresión de la enfermedad como individuos con pre-deterioro cognitivo. La tarea dual puede ser útil para detectar cambios

cognitivos en este grupo vulnerable y en individuos a convertir a EA esporádica. De igual forma se sugiere que el déficit de la tarea dual que mostraron nuestros pacientes con EAF está asociado con la mutación el E280A en el gen de la presenilina-1. De hecho, otros estudios sugieren que puede haber diferencias fenotípicas entre genética y EA esporádica (Holmes, 2002; Mosconi, et al., 2003). Puede haber otros factores de confusión que contribuyen al pobre rendimiento de nuestros portadores asintomáticos en la tarea dual, tales como la depresión o la ansiedad ante los exámenes. Aunque los participantes desconocían su estatus genético, puede ser que los portadores asintomáticos sufren de bajo estado de ánimo o depresión. Sin embargo, en este estudio, nuestros portadores y los controles no portadores, no difieren significativamente en cuanto a su nivel de depresión.

En resumen, los resultados actuales proporcionan pruebas de que los portadores de la mutación genética E280A, muestran un deterioro específico en la realización de dos tareas simultáneamente. De igual forma estos hallazgos muestran que el rendimiento en la tarea dual, identifican mejor y de manera temprana, a los portadores asintomáticos que las tareas de memoria episódica, sugiriendo que la alteración en la ejecución de la tarea dual puede ser una característica fundamental de la EA y un indicador temprano para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer Familiar E280A en portadores genéticos.

CAPÍTULO IV. TAREA DUAL: EVALUANDO MÚLTIPLES COMPONENTES DEL MODELO DE MEMORIA EN EA E280A

1) Introducción

Una teoría de múltiples recursos pronosticaría una interferencia en la tarea dual solamente cuando dos tareas ejecutadas de manera simultánea, emplean aspectos del mismo recurso cognitivo, debido a que habría una muy limitada o ninguna interferencia mutua cuando las dos tareas de memoria se combinan, la memoria verbal y la memoria visoespacial. En el trabajo anterior no quedó claro si el deterioro en la tarea dual en la enfermedad de Alzheimer familiar, es específico a la combinación de las tareas. Para investigar este deterioro de la tarea dual en EA, se llevó a cabo este segundo estudio. Se adoptó el Paradigma de la Tarea Dual, el cual permite la simultaneidad de tareas y se les pidió a los participantes llevar a cabo dos tareas de memoria al mismo tiempo (es decir, recuerdo de dígitos y el recuerdo del patrón visual). En este paradigma, un procedimiento de precarga se adopta para evitar interferencia de la competencia de la entrada sensorial o de los canales de salida de respuesta. Se les pidió a los participantes mantener en la memoria los estímulos para la tarea del recuerdo (tarea de precarga) mientras se realiza el recuerdo inmediato de la otra tarea de memoria (tarea interpolada), entonces se les pidió a participantes, realizar la coordinación de las dos tareas de manera simultánea. Para esta fase del estudio se seleccionaron treinta y un portadores (31) y treinta y ocho (38) controles.

2) Objetivo General

Evaluar a través del Paradigma de la Tarea Dual a los pacientes en fase preclínica que portan la mutación E280A del gen de la presenilina 1 (PSEN-1), para detectar alteraciones en el funcionamiento del sistema ejecutivo central de la memoria de trabajo.

Específicos

1) Explorar si la combinación de dos tareas que median la función de componentes independientes del sistema de memoria de trabajo podrá ser más sensible a las etapas preclínicas de la EA.

2) Determinar si los umbrales de sensibilidad de las pruebas neuropsicológicas tradicionalmente usadas en la detección y seguimiento de pacientes con EA no son suficientes para distinguir la fase Preclínica y las pruebas específicas propuestas en este protocolo si lo son

3) Establecer si el deterioro de la tarea dual en la enfermedad de Alzheimer familiar es específico a la combinación de tareas, a través del uso de pruebas experimentales de tarea dual.

Hipótesis

1) El grupo de pacientes en fase preclínica con la mutación E280A del gen de la presenilina 1 (PSEN-1) responsable de la enfermedad de Alzheimer familiar precoz, presentará alteraciones en el funcionamiento del sistema ejecutivo central en comparación con un grupo control.

2) El deterioro observado con el uso de la tarea dual en pacientes en fase preclínica con la mutación E280A del gen de la presenilina 1 (PSEN-1) es específico para la combinación de tareas y no debido a defectos en ejecutarlas de forma independiente.

3) Materiales y métodos

Participantes

Los criterios de inclusión y exclusión fueron los mismos que se tuvieron para el estudio anterior. El 100% de los individuos clasificados como portadores de la mutación genética desarrollarán la enfermedad de inicio temprano de Alzheimer familiar (Lopera F, et al., 1997). Treinta y un (31) participantes fueron positivos para la mutación E280A (portadores) y treinta y ocho (38) participantes dieron negativo para la mutación E280A (grupo no portador). Los portadores y no portadores no reportaban quejas subjetivas de memoria, ni tenían antecedentes de trastornos neurológicos o psiquiátricos. Todos los participantes obtuvieron un puntaje de ≥ 26 en el Minimental State MMSE (Folstein, et al., 1975). La condición genética de los participantes se mantuvo en confidencia para el evaluador de los participantes del estudio; no fue sino hasta la culminación del estudio que se pudo conocer.

La Tabla 7 muestra las características demográficas de los portadores y no portadores. Los grupos de portadores y no portadores no difirieron significativamente en términos de su edad o años de educación. Los dos grupos también fueron agrupados en función de sus puntuaciones en el MMSE y sus puntuaciones en la forma abreviada de la Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage (Yesavage, et al., 1988). La investigación se completó de acuerdo con la Declaración de Helsinki, de la misma forma que en el estudio anterior, los participantes debían aceptar el consentimiento informado para poder ingresar a la investigación.

Tabla 7.

Medias y desviaciones estándar (DE) para las características demográficas de los portadores y no portadores

	Portadores(n=31)		No Portadores(n=38)		<i>t</i>	<i>P</i>
	Medias	SD	Medias	SD		
Edad	35.45	6.33	38.03	8.10	-1.45	n.s
Años de educación	9.77	4.33	9.47	3.45	0.32	n.s
(Hombres/Mujeres)	9/22		8/30		0.59 ^a	n.s.
MMSE(max=30)	29.41	0.73	29.54	0.85	1.18 ^b	n.s.
Escala de Depresión	1.62	3.01	1.72	2.87	0.11 ^b	n.s.
Yesavage (m=15)						

^aEstadística de Chi-cuadrado. puntuación z ^bMann-Whitney U, MMSE, Mini-Mental State Examination.

Test Neuropsicológicas

A todos los participantes se les aplicó un protocolo de evaluación neuropsicológico el cual comprende las pruebas descritas en el capítulo anterior y que evalúan habilidades cognitivas generales.

Paradigma de la Tarea Dual

Se adoptó el Paradigma de la Tarea Dual, en donde se les pidió a los participantes llevar a cabo dos tareas de memoria al mismo tiempo (es decir, recuerdo de dígitos y el recuerdo del

patrón visual). En este paradigma, un procedimiento de precarga se adopta para evitar interferencia de la competencia de la entrada sensorial o de los canales de salida de respuesta. Se les pidió a los participantes mantener en la memoria los estímulos para la tarea del recuerdo (tarea de precarga) mientras se realiza el recuerdo inmediato de la otra tarea de memoria (tarea interpolada), entonces se les pidió realizar la coordinación de las dos tareas de manera simultánea. Aquí la realización de las dos puede producir deterioro en la tarea primaria, o incluso en las dos tareas, como consecuencia de la interferencia que cada una de ellas puede ejercer sobre la otra; las fases de recuerdo inmediato y demorado y el contrabalanceo de las tareas, permiten evaluar la competencia de recursos a la hora de la ejecución de las tareas. Con respecto a este punto estudios anteriores han demostrado que el aumento en la carga de memoria no subyace al impedimento de tareas duales encontradas en los pacientes EA. (Logie et al., 2004). Aquí evaluaremos este desempeño en pacientes portadores de la mutación E280A y poder evaluar si ocurre esa competencia de recursos o es que la ejecución de tareas duales se encuentra comprometida.

Evaluación de la capacidad individual

Recuerdo inmediato de dígitos y del patrón visual, se evaluaron de manera individual para cada participante como se describe a continuación:

Span inmediato de dígitos:

Durante esta tarea, igual que en estudio anterior, se le presenta a los sujetos secuencias de dígitos en forma creciente y a una velocidad de 2 dígitos por segundo, como se realizó en el estudio anterior. (anexo 3)

Span de dígitos demorado

El mismo procedimiento que en el estudio anterior se realizó en este para evaluar recuerdo inmediato de dígitos.

La evaluación del patrón visual se llevó a cabo de la siguiente manera:

Span inmediato del patrón visual

Se utilizó la prueba Visual Pattern Test (VPT) (Della Sala, et al., 1999). A los participantes se les presentaban en un cuadernillo, patrones con cuadros blancos y negros que contienen un número igual de cuadrados blancos y negros. Para evitar la codificación verbal de los patrones, ellos no tenían formas reconocibles tal como letras o números (figura 7). Los patrones se presentaron durante 3 segundos antes de ser retirados. A continuación, a los participantes se les entregó una plantilla en blanco, para que marcaran el mismo patrón de los cuadrados que estaban rellenos de negro y que habían visto previamente. No hubo límite de tiempo para recordar. En el primer caso, se presentaron a los participantes tres patrones que contienen dos cuadros negros y dos blancos. Si los participantes recordaban correctamente uno de los tres modelos, el tamaño del patrón se incrementaba en un cuadrado negro y un cuadrado blanco. La evaluación continuó hasta que los participantes fueron incapaces de recordar las

casillas de cuadros negros en los tres ensayos en un determinado nivel. El tamaño del span para el patrón se determinaba con los últimos tres patrones recordados correctamente.

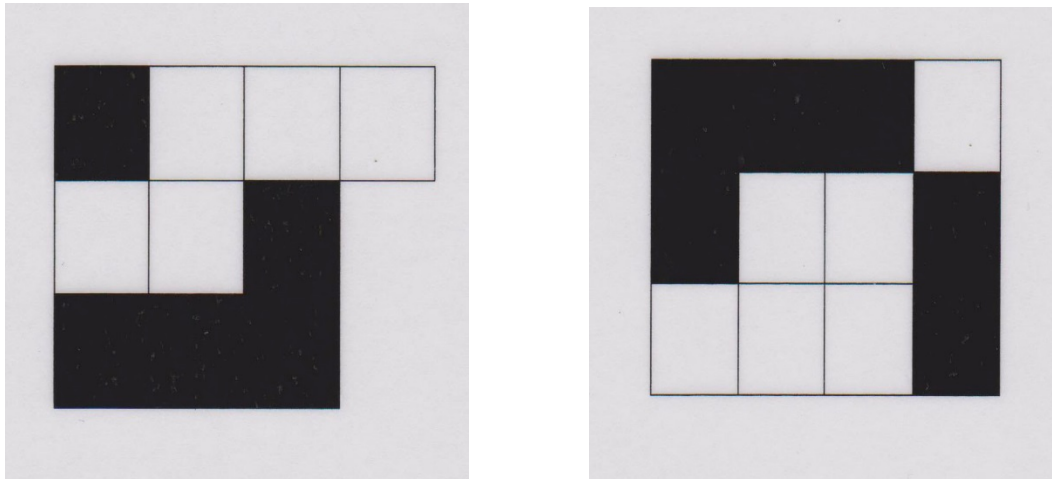


Figura 7. Muestra de los patrones visuales presentados a los participantes. Prueba VPT

Span del patrón visual demorado

Una vez calculado el span del patrón visual se utilizó el mismo procedimiento que el patrón visual inmediato con la excepción de que el recuerdo del patrón visual tiene lugar 15 segundos después.

Tarea simple inmediata y demorada

A continuación, se evaluó el desempeño de tarea simple de recuerdo de dígitos inmediato, tarea de memoria de dígitos demorada, recuerdo inmediato del patrón visual, y el recuerdo demorado del patrón visual, realizado a nivel de la capacidad individual del participante. Para el recuerdo de dígitos inmediato y el patrón visual inmediato, los participantes realizaron 6 ensayos para cada condición donde tuvieron que recordar de inmediato secuencias de dígitos y de patrones visuales. Para el recuerdo demorado de dígitos y el recuerdo del patrón visual, los

participantes debían recordar la secuencia de dígitos y del patrón visual después de un tiempo de 15 segundos. La variable dependiente para recordar dígitos fue el porcentaje de dígitos recordado correctamente en la posición correcta dentro de la secuencia y la variable dependiente para recordar el patrón visual, fue el porcentaje de cuadrados recordados correctamente, en la posición correcta.(figura 8)

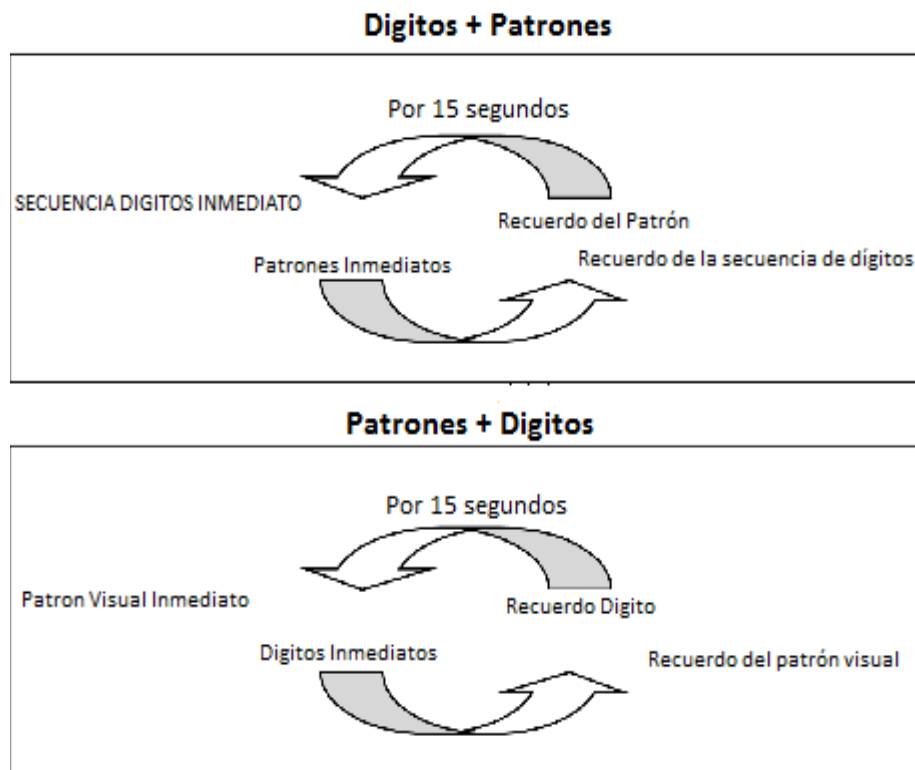


Figura 8. Las combinaciones de la tarea dual con la tarea interpolada de precarga. Se calculó el cambio porcentual para cada prueba por separado:

$$\text{Cambio porcentual} = \frac{\text{ejecución de la tarea individual} - \text{rendimiento de la tarea}}{\text{Ejecución tarea simple}} \times 100$$

A continuación, el cambio porcentual para cada prueba se combinó la siguiente manera:

$$\text{Cambio porcentual combinado} = 100 - (\text{Porcentaje de la tarea de cambio dígitos} + \text{Porcentaje de variación en la tarea de patrón visual})$$

Tarea Dual Inmediata y Demorada

Para evaluar el rendimiento de la tarea dual, los participantes realizaron dos combinaciones de tarea dual. Las tareas que se llevaron a cabo simultáneamente son las siguientes: 1) recuerdo demorado de dígitos (tarea precarga) con el recuerdo inmediato del patrón visual (tarea interpolados); y 2) recuerdo demorado del patrón visual (tarea precarga) con la memoria inmediata de dígitos (tarea interpolada). Para cada ensayo, los estímulos fueron la precarga presentada para ser recordada durante un tiempo de 15 segundos para después ser recordado. Durante esta demora, la tarea interpolada se llevó a cabo (ver figura. 8) para las dos combinaciones de tarea dual. Cuando el patrón de recuerdo visual fue la tarea interpolada, los participantes normalmente tenían tiempo para recordar dos patrones y cuando el recuerdo dígitos fue la tarea interpolada, no había límite de tiempo. Se llevaron a cabo seis ensayos para cada combinación de la tarea dual. Al igual que en las condiciones de trabajo individual, el porcentaje de precisión para el dígito recordado en la tarea dual. Niveles de habilidades individuales siempre se evaluaron primero, seguido de las condiciones de trabajo individuales y finalmente la condición de tarea dual. Dentro del paradigma de la tarea dual, el orden de presentación de las tareas dentro de cada fase fue al azar entre los individuos (por ejemplo, una sola tarea: recuerdo de dígitos inmediato, memoria de recuerdo de dígitos, recuerdo inmediato del patrón visual, y el patrón visual recuerdo demorado).

Análisis estadísticos

La ejecución de los portadores y no portadores en los test neuropsicológicos aplicados fueron comparados utilizando *t-test* para muestras independientes (simples), cuando los datos se distribuyeron normalmente y cuando no eran distribuidos normalmente, los datos se compararon

usando pruebas no paramétricas como *U-test* el Mann-Whitney. Como el rendimiento durante el recuerdo inmediato y demorado de dígitos, así como durante el recuerdo de patrones visuales en condiciones de tarea dual se distribuye normalmente, se utilizó la prueba no paramétrica Mann-Whitney *U-test* para comparar los dos grupos.

La prueba de rangos de Wilcoxon comparó las ejecuciones inmediatas simples y las duales (para las tareas interpoladas, y ejecuciones de las tareas demoradas simples y duales (para las de precarga) para cada grupo de forma independiente se empleó la ejecución de la tarea simple y dual en comparación con el recuerdo inmediato (para las tareas interpoladas) y la ejecución de tareas demoradas simples y de la tarea dual (para las tareas de precarga) para cada grupo. Se calcularon los coeficientes de correlación de Spearman para examinar las relaciones entre el desempeño de tareas duales y el rendimiento en las medidas neuropsicológicas. Se utilizó la curva de ROC con aquellas variables que muestran efectos grandes y significativos en los análisis. También fueron más confiables para clasificar los individuos dentro de categorías de grupo, ya que se muestran a partir de curvas, las cuales ayudan a visualizar y comprender el equilibrio entre alta sensibilidad y alta especificidad y discriminar entre lo clínicamente normal y anormal en las poblaciones (Zou, O'Malley, Mauri, 2007).

4) Resultados

Test Neuropsicológicos

Las medias y las desviaciones estándar para los portadores y no portadores de las medidas neuropsicológicas se muestran en la Tabla 8. En términos de rendimiento de la memoria episódica, los portadores se desempeñaron significativamente peor que los no portadores en la tarea de recuerdo durante el aprendizaje verbal de una lista de 10 palabras. Durante esta prueba se presenta una lista de 10 sustantivos comunes hasta que los participantes puedan recordar con éxito las 10 palabras con un máximo de 10 repeticiones. Las palabras que como máximo recordaron en el último ensayo de la prueba fueron: (media del portador = 8.00, la media del no portador = 10.00), y el número de listas presentadas fueron: (media del portador = 6.00, y la media del no portador = 4.50), y el recuerdo diferido 15-20 minutos más tarde (media del portador = 4.00) y la media del no portador (media no portador = 5.00). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en las otras medidas de memoria episódica que incluían una curva de memoria verbal, pares asociados o evocación de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth. Por lo tanto, los portadores mostraron déficit amnésicos en sólo una de las cuatro medidas de memoria episódica. Además, los portadores no difirieron de manera significativa de los no portadores en pruebas de inteligencia, denominación, aritmética, la función ejecutiva o la velocidad de procesamiento.

Tabla 8.

Medias y desviaciones estándar (DE) para las medidas neuropsicológicas de portadores y no portadores

	Portadores (n=31)		Controles no portadores (n =38)		Prueba Estadística	<i>p</i>
	Medias	DS	Medias	DS		
Aprendizaje Verbal						
Longitud máxima (max=10)	8.35	1.70	9.66	1.24	860.00#	<0.0001
Número de listas (max=10)	6.48	2.71	4.82	1.97	2.87*	< .01
Recuerdo demorado (max=10)	4.32	1.16	5.42	1.18	-3.31*	< 0.005
Memoria de Palabras						
Recuerdo Total (max=30)	18.76	4.52	20.51	3.09	-1.84*	n.s.
Recuerdo demorado (max=10)	6.90	2.18	7.69	1.47	-1.66*	
Pares asociados						
Total correctas (max=21)	12.47	3.58	13.99	3.55	-176*	n.s
Recuerdo de aprendizaje de ítems difíciles (max=8)	4.77	3.07	6.05	3.17	-1.69*	n.s
Wisconsin						
Errores perseverativos (max=48)	13.93	6.38	12.83	5.65	0.73*	n.s.
Trail Making Parte A Tiempo(seg)	59.43	35.52	54.91	24.75	471.00#	n.s
Cancelación de la A. Tiempo (seg)	35.30	15.87	31.82	10.45	418.00#	n.s.

WAIS= Escala de Inteligencia para Adultos; Matrices Progresivas APM; n.s = no significativo; *T-Test de Independencia Simple, # Mann-Whitney U-test

Paradigma de la tarea dual

Evaluación de la capacidad individual

La retención de dígitos inmediata y demorada, la retención de patrones visuales y las desviaciones estándar para los portadores y no portadores se encuentran en la Tabla 9. Los dos grupos no difirieron significativamente en términos de su span: span de dígitos inmediato (media portadores = 4.00, media de no portador = 4.00), span del patrón visual inmediato (media portadores = 4.00 y media de no portadores = 4.50), span de recuerdo demorado de dígitos (media portadores = 5.00 y media de no portadores = 4.00) y span de recuerdo demorado de patrones visuales (media de portadores= 5.00 y media de no portadores = 4.00)

Tabla 9.

Desviaciones estándar (DE) y significancia de los portadores* y no portadores en span de recuerdo inmediato de dígitos y recuerdo inmediato del patrón visual

	Portadores(n=31)		No Portadores(n=38)		<i>Estadística Test</i>	<i>P</i>
	Medias	SD	Medias	SD		
Span inmediato de dígitos	4.58	0.89	4.37	0.68	505.00#	n.s
Span demorado de dígitos	4.74	0.82	4.39	0.76	1.83*	n.s
Span inmediato de VPT	4.52	1.36	4.76	1.38	628.50#	n.s.
Span demorado de VPT	4.71	1.47	4.97	1.59	624.50#	n.s.

*T-test de simples independientes, # Mann-U-Test, Test de Patrón Visual VPT, n.s., no significativo

Tarea simple inmediata y demorada

El porcentaje de precisión con media y desviación estándar para recordar dígitos de manera inmediata y demorada y el recuerdo del patrón visual, se muestran en la Tabla 10 las medidas de Mann-Whitney U-tests revelaron que los portadores recordaron significativamente menos dígitos y significativamente un menor número de cuadros del patrón visual durante el recuerdo que los no portadores, cuando el recuerdo era inmediato (media portador = 95.83, media no portador = 100.00, $U = 817.50$; $z = 3.10$; $p < 0.005$ y la media del portador = 91.66, media no portador = 97.42, $U = 890.00$; $z = 3.71$; $p < 0.0001$) y el demorado (media portador = 91.66, media no portador = 100.00, $U = 893.00$; $z = 3.77$; $p < 0.0001$ y la media portador = 90.00, y media no portador = 97.56, $U = 899.00$; $z = 3.82$; $p < 0.0001$).

Recuerdo de dígitos demorado (tarea preload) con recuerdo de patrón visual inmediato (tarea interpolada)

En términos de la ejecución de la tarea dual, los portadores recordaron significativamente menos dígitos que los no portadores en condiciones de recuerdo demorado (media portador = 70.83, la media del no portador = 93.33, $U = 1130.50$; $z = 6.55$; $p < 0.0001$). También recordaron significativamente menos cuadros que los no portadores bajo condiciones de recuerdo inmediato (media portador = 77.77, media no portador = 94.72, $U = 958.50$; $z = 4.46$; $p < 0.0001$). Análisis separados adicionales que compararon el rendimiento del recuerdo demorado de dígitos en la tarea simple y dual y el rendimiento del recuerdo inmediato de una tarea simple y dual del patrón visual, mostraron para cada grupo (portadores y no portadores), un descenso significativo en la ejecución de la tarea dual en ambas tareas: $z = -4.78$, $p < 0.0001$, $z = -3.81$, $p < 0.0001$ y $z = -4.27$, $p < 0.0001$, $z = -3.63$, $p < 0.0001$ para el recuerdo inmediato del patrón visual. Como los

portadores y no portadores diferían significativamente en cuanto a su ejecución de las tareas simples, los dos grupos fueron comparados en su ejecución de la tarea dual, usando el Análisis de Covarianza (ANCOVA) entrando la ejecución de la tarea simple como covariante ya que los datos no fueron distribuidos normalmente.

Recuerdo demorado del patrón visual (tarea precarga) con recuerdo de dígitos inmediato (tarea interpolada)

En condiciones de recuerdo demorado, los portadores en fase preclínica recordaron correctamente un número significativamente menor de cuadros que los no portadores (media portador = 72.22, media no portador = 93.33, $U = 1027.50$; $z = 6.55$; $p < 0.0001$). El recuerdo de dígitos también mostró un número significativamente menor de dígitos recordados correctamente por los portadores en comparación con los no portadores en condiciones de recuerdo inmediato (media portador = 84.61, media no portador = 95.83, $U = 940.00$; $z = 4.24$; $p < 0.0001$). Cuando la ejecución de las tareas simples y duales para las tareas de precarga y las tareas interpoladas fue comparada independientemente para los grupos de portadores y no portadores, ambos grupos mostraron una caída significativa en la tarea dual bajo condiciones de tarea dual, tanto para patrones visuales demorados ($z = -4.49$, $p < 0.0001$, $z = -4.60$, $p < 0.0001$) y recuerdo inmediato de dígitos $z = -4.46$, $p < 0.0001$, $z = -4.71$, $p < 0.0001$). La tabla 10 muestra el porcentaje medio de aciertos y desviaciones estándar para ambos grupos en condiciones de tareas duales.

Para explicar las diferencias en la ejecución de tareas simples, se aplicaron ANCOVAs separadas en la ejecución de tareas duales en los dos grupos tanto en las tareas de precarga como en las interpoladas, entrando la ejecución de la tarea simple como covariante.

Tabla 10.

Porcentaje con desviaciones estándar (DE) para recuerdo de dígitos y del patrón visual en condiciones de trabajo de tarea simple y dual para los portadores y no portadores.

	Portadores (n=31)		No Portadores (n=38)	
	Medias	DE	Medias	DE
Tarea simple				
Recuerdo inmediato de dígitos	93.61	7.36	97.92	4.26
Recuerdo demorado de dígitos	90.23	8.12	96.85	4.12
Recuerdo inmediato de patrón visual	90.39	8.16	96.75	3.93
Recuerdo demorado de patrón visual	89.60	8.12	96.11	5.29
Tarea Dual				
Recuerdo inmediato de dígitos	82.42	11.85	93.54	5.51
Recuerdo demorado de dígitos	68.76	16.06	92.98	4.82
Recuerdo inmediato patrón visual	78.10	13.97	91.93	7.65
Recuerdo demorado patrón visual	71.07	16.75	91.67	6.78

Costo de tarea dual general

El costo en el rendimiento general, se calculó para cada participante con la fórmula que se aprecia en la figura 8. Una puntuación de 100 indica que no hay ningún cambio en el rendimiento entre una y dos condiciones de trabajo, una puntuación por encima de 100 significa que hay una mejora en el desempeño en la tarea dual y una puntuación por debajo de 100

significa que hay una disminución en el rendimiento de la tarea dual. El cambio general de ambos paradigmas de tarea dual, se muestra en la figura 9. Pruebas de Mann-Whitney U-test, mostraron un efecto significativo principal de grupo en el que los portadores mostraron un costo significativamente mayor en las tareas duales que los no portadores. Fue mayor en los portadores, tanto en el recuerdo de dígitos demorado con recuerdo inmediato de patrón visual en la tarea dual, frente a los no portadores, tanto en el recuerdo de dígitos demorado con recuerdo inmediato de patrón visual (media portador = 81.45, media no portador = 96.86, $U = 1075.00$, $z = 5.86$, $p < 0.0001$) y recuerdo diferido patrón visual con recuerdo de dígitos inmediato (media portador = 84.22, media no portador = 96.70, $U = 952.00$, $z = 4.38$, $p < 0.0001$). El coeficiente de correlación de Spearman se calculó para determinar la relación entre los portadores y el cambio de puntuaciones generales para los dos grupos en el paradigma de la tarea dual (es decir, memoria de dígitos demorada con recuerdo de patrón visual inmediato comparado con recuerdo del patrón demorado visual y recuerdo de dígitos inmediato).

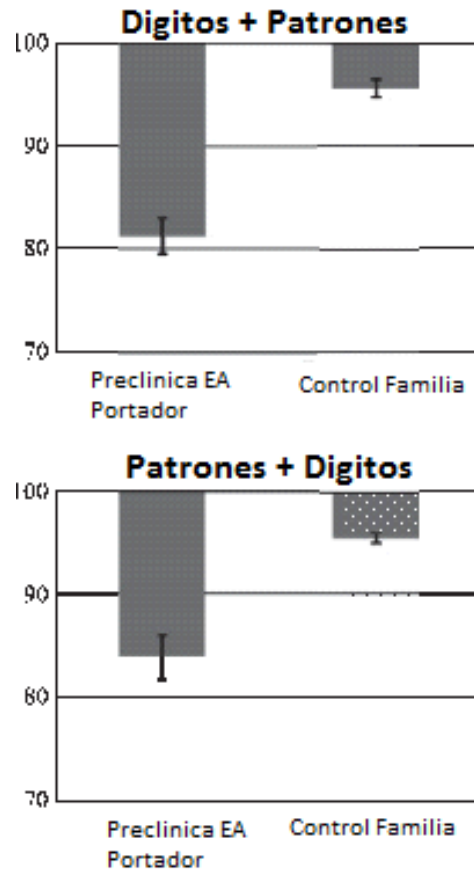


Figura 9. Costo del porcentaje (con barras de error estándar) entre el rendimiento individual y la tarea dual en el recuerdo dígitos y el patrón de recuerdo visual combinada

Análisis correlacional

Para examinar si hay una relación significativa entre el cambio general de la tarea dual y la ejecución de las medidas de test neuropsicológicos en portadores, se calcularon coeficientes de correlación de Spearman (Tabla 11). Correlaciones significativas positivas se encontraron entre ambos grupos en la tarea dual y las medidas neuropsicológicas en el recuerdo inmediato de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth, sugiriendo que la mala ejecución en este componente de la

tarea dual se asocia a pobre memoria visuoespacial. También hubo una correlación significativa positiva entre el recuerdo del patrón visual demorado con el paradigma de recuerdo inmediato de dígitos y el aprendizaje en pares asociados, lo que sugiere que los malos resultados en la ejecución de la tarea dual, se asocian con el pobre recuerdo durante el aprendizaje. Finalmente, hubo una significativa correlación negativa entre el patrón visual demorado con el paradigma de recuerdo inmediato de dígitos y el tiempo en la cancelación de la A, lo que sugiere que la ejecución pobre en la tarea dual se asocia más con una lenta velocidad de procesamiento.

Tabla 11.

Correlaciones Spearman entre la ejecución de la tarea dual y el rendimiento de los test neuropsicológicos en los portadores preclínicos

Test Neuropsicológicos	Dígitos demorado/Patrón visual inmediato	Patrón visual demorado/Dígitos inmediato
MMSE	0.15	0.20
Aprendizaje serial verbal		
Recuerdo máximo de palabras	-0.09	0.08
Numero de listas presentadas	-0.002	-0.32
Recuerdo demorado	0.10	0.37
Memoria de palabras		
Total recuerdo	0.09	0.17
Evocación palabras	0.13	0.14
Pares Asociados		
Puntaje Total	0.30	0.30
Recuerdo del aprendizaje de ítems difíciles	0.34	0.42*

Figura Compleja de Rey-Osterrieth		
Recuerdo inmediato	0.42*	0.52
Escala WAIS CI Puntaje total	-0.02	0.25
Raven Parte A	0.16	0.29
Denominación de Boston	0.11	0.25
Aritmética WAIS	-0.21	0.05
Fluidez verbal Total palabras	0.15	0.20
Test de Wisconsin versión corta		
Errores perseverativos	-0.06	-0.34
Trail Making Parte A-Tiempo	0.08	-0.08
Cancelación de la A-Tiempo	0.10	-0.43*

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$, MMSE, Mini-Mental State. WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler. Matrices Progresivas de Raven.

Análisis ROC

Se llevó a cabo análisis ROC para obtener los valores óptimos de corte (es decir, los que alcanzan la más alta sensibilidad y especificidad) para clasificar correctamente a los portadores y no portadores. Se utilizó el rendimiento durante el recuerdo demorado de dígitos con patrón visual inmediato y recuerdo demorado de patrones con recuerdo inmediato de dígitos y el recuerdo demorado durante el aprendizaje verbal. La Tabla 12 muestra los análisis con las tareas duales y la figura 10, muestra los resultados bajo la curva de análisis.

Tabla 12

ROC análisis con dos tareas duales y recuerdo de aprendizaje verbal a través de dos grupos

	Valor de Corte	Sensibilidad	IQ 95%	Especificidad	IQ 95%	Índice de probabilidad
Recuerdo demorado de dígitos + Inmediato VPT	<89.97	86.67	69.28% a 96.24%	89.74	75.78% a 97.13%	8.45
Recuerdo demorado VPT + recuerdo inmediato de dígitos	<92.64	74.19	55.39% a 88.14%	81.58	65.67% a 92.26%	4.03
Aprendizaje serial verbal - Demorado	<4.500	52.63	28.86% a 75.55%	83.33	67.19% a 93.63%	3.16

Probabilidad= Sensibilidad (1- Especificidad). VPT, Test de Patrón Visual

Los resultados muestran que las variables obtenidas durante el paradigma de la tarea dual, tienen más sensibilidad y especificidad para distinguir entre portadores y no portadores que el aprendizaje verbal demorado. Una puntuación por debajo de 89.97% en dígitos demorado con el patrón visual inmediato fue 8.45 veces más de identificar a los portadores de la mutación que a los controles (es decir, cociente de probabilidad). El mejor valor de corte para la tarea de recuerdo del aprendizaje verbal fue 3.16 más probable de identificar a los portadores de la mutación que a los controles.

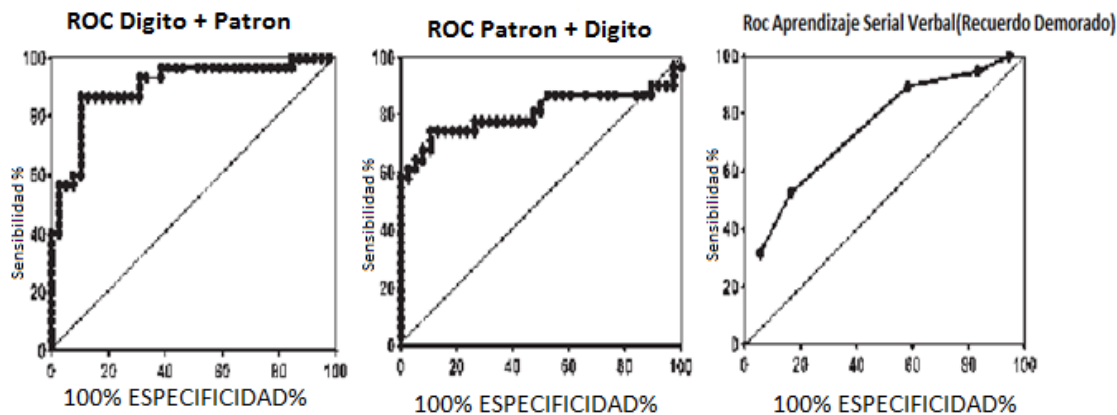


Figura 10. ROC Análisis de la ejecución del paradigma de la tarea dual y recuerdo serial en portadores y no portadores

5) Discusión

Como muestro en el Capítulo III, el deterioro en la ejecución de la tarea dual es una característica de la EAF (causada por la mutación E280A del gen PSEN-1). Cuando los portadores y no portadores de la mutación genética se compararon con el paradigma de la tarea dual, la combinación de dos tareas de memoria demostró significativamente mayores costos en los portadores que en los no portadores. Estos resultados se ajustan a la noción de que en la fase preclínica de EAF la capacidad general para coordinar dos tareas simultáneamente está afectada mostrando deterioro significativo en ejecución de tareas duales (Baddeley, et al. 1991, 1986; MacPherson, et al., 2007; Della Sala, et al., 2010). Aunque los portadores de la mutación genética no informaron quejas subjetivas de memoria, algunos individuos mostraron deterioro de la tarea de aprendizaje serial verbal de memoria. Sin embargo, estos impedimentos de la

memoria episódica, no fueron consistentes ya que los portadores no mostraron dificultades en la memoria de lista de palabras, en el aprendizaje de pares asociados y en el recuerdo inmediato de la figura de Rey. Como he demostrado en el capítulo III, los portadores que no muestran impedimentos de memoria pueden ser clasificados con niveles aceptables de sensibilidad (68%) y especificidad (72%) usando una tarea dual menos demandante como la que involucra memoria de dígitos y seguimiento.

En el estudio actual, he mostrado que el paradigma de la tarea dual que involucra dos tareas de memoria combinadas, alcanza más sensibilidad y especificidad para clasificar los portadores de la mutación genética, que las tareas de aprendizaje verbal. Este nuevo paradigma de la tarea dual, mejoró considerablemente el poder de clasificación mostrando una sensibilidad de 74.4% con la tarea usada en el capítulo III a 86.67% con la actual tarea al igual que la especificidad de 85% a 89.74%. Estos hallazgos demuestran que la memoria serial verbal demorada puede identificar con éxito a los portadores de la mutación genética y la tarea dual ofrece de manera significativa esta detección. Se puede afirmar entonces, que existe una dificultad en la coordinación de tareas duales, lo cual puede ser un marcador preclínico conveniente para los individuos que van a desarrollar EAF, incluso antes que el déficit de la memoria episódica se manifieste. Este deterioro de la tarea dual aquí reportado en portadores de una mutación genética, se piensa que es debido a una dificultad en la coordinación de las dos tareas concurrentes en lugar de a una simplemente sobrecarga de la memoria. Se ha demostrado previamente que el aumento en la carga de memoria no subyace al impedimento de tareas duales encontradas en los pacientes EA. (Logie, et al., 2004). Por lo tanto, el deterioro en la tarea dual reportado en EA

esporádica, se cree que está asociado más con la memoria de trabajo que con impedimentos de la memoria episódica.

El presente estudio comparó el grupo de portadores y no portadores para su desempeño en la tarea simple y en ambas tareas de memoria, observándose que los grupos de portadores realizaron las tareas bajo condiciones simples y tareas duales significativamente peor que los no portadores. Aquí el grupo portador está en una etapa mucho más temprana de su enfermedad y tienen muchos menos años de educación en comparación con nuestros grupos de pacientes anteriores. También debe tenerse en cuenta que los grupos tenían menor coeficiente intelectual medido con la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler- III (Wechsler et al., 1981), que ha sido normalizada en Colombia en poblaciones con diferentes edades y educación a las de los grupos aquí estudiados (Ardila & Rosselli, 1989; Rosselli & Ardila, 1991). Las investigaciones han demostrado que el bajo nivel sociocultural, incluyendo la educación y el analfabetismo, puede afectar el rendimiento de pruebas neuropsicológicas (Della Sala, Laiacona, Spinnler & Ubezio, 1992; Capitani, Della Sala, Logie & Spinnler, 1992), con diferencias educativas en la educación, incluso de 1 o 2 años, pueden afectar el rendimiento (Ostrosky, Ardila, Rosselli, López & Uriel, 1998). Poblaciones de los países donde los individuos tienen poca educación, plantean un desafío para la evaluación neuropsicológica y deben ser tratados con precaución. Cuando el rendimiento en la tarea dual se comparó con la ejecución de la tarea simple entre los grupos y la ejecución de la tarea simple fue estadísticamente controlada, las diferencias en la tarea dual permanecieron. Esto sugiere que los impedimentos en la tarea dual que se encuentran en nuestros grupos de portadores son distintos de las diferencias de la tarea simple.

Los portadores no difirieron significativamente de los no portadores en términos de sus puntuaciones en el MMSE (rango 26-30), esto implica que las tareas duales no están asociadas con la severidad de la enfermedad como lo valoraba el uso del MMSE, sugiriendo que la tarea dual no está asociada con la severidad de la enfermedad, como se afirmaba (Beatty et.al., 1990). De hecho, trabajos previos (Baddeley, et al. 1991, 1986; MacPherson, et al., 2007; Della Sala, et al., 2010) también mostraron que el rendimiento en la tarea dual tanto en EA esporádica y EA Familiar y no está asociado con las puntuaciones en el MMSE (MacPherson et al., 2012). Se ha demostrado que el MMSE tiene pobre sensibilidad en el deterioro cognitivo leve (Beatty & Goodkin, 1990; Tombaugh & McIntyre, 1992). Como los portadores no mostraron bajos rendimientos comparados con los no portadores en pruebas neuropsicológicas tradicionales incluidas en el estudio, el deterioro de la tarea dual no parece estar asociado con estos procesos cognitivos. Análisis correlacional entre el del puntaje global de la tarea dual y la mayoría de pruebas neuropsicológicas, no revelaron correlaciones significativas en el grupo portador. Una correlación significativamente positiva se encontró entre el desempeño de la tarea dual y la Figura Compleja de Rey-Osterrieth, lo que puede ser explicado por el componente de memoria visuoespacial de esta tarea y el modelo de prueba visual.

El paradigma de la tarea dual, puede ser adecuado para detectar el cambio cognitivo en personas que convertirán a EA esporádica con el tiempo. Mientras decrementos significativos en la tarea dual se han reportado en algunos estudios de deterioro cognitivo leve (DCL) asociado con EA esporádica en comparación con los controles sanos (Holtzer, et al., 2004; Dannhauser, et al 2005; Ritchie, Artero & Touchon, 2001), también hay otros estudios como los de Foley y sus colegas (2011) quienes proponen que los individuos con DCL que muestran pobres

desempeños cuando ejecutan la tarea dual son más propensos a convertirse a EA que aquellos que muestran desempeños normales (ver también Robert, et al., 2006). Puede ser también que los defectos observados con las tareas duales asociados con la mutación E280A en la PS1, sean específicos para el tipo de EAF estudiada aquí, y no ser un indicador general para EA. Investigaciones previas han sugerido que puede haber diferencias fenotípicas entre EA esporádica y familiar (Holmes C, 2002; Mosconi, et al., 2003). Futuros trabajos que utilicen diseños longitudinales para confirmar la conversión de MCI a AD y las ejecuciones de tareas duales son necesarios para probar la hipótesis de que la tarea dual puede predecir futuro desarrollo de la EA en poblaciones en riesgo.

V. DISCUSION GENERAL

El objetivo del presente estudio es identificar marcadores cognitivos tempranos de demencia a través de pruebas específicas neuropsicológicas que evalúan el funcionamiento del componente del ejecutivo central desde nuevas perspectivas, constituyendo el primer paso para determinar la existencia de marcadores cognitivos en estadio preclínico de la EA. Para ello, dos estudios se llevaron a cabo. En un primer estudio se exploró si los pacientes portadores asintomáticos de la mutación E280A del gen de la PS1 muestran deterioro en la ejecución de tareas duales, comparados con un grupo control, examinando las habilidades requeridas para la tarea. Se seleccionó un grupo de sujetos portadores con edad promedio de 35 años (DE 6.0) y un grupo control de veintinueve sujetos con una edad promedio de 38 años (DE 8.4) y una media de escolaridad de 9 años. En una primera fase se aplicó un protocolo neuropsicológico que comprendía diversas pruebas, las cuales daban cuenta de dominios como la memoria, la velocidad de procesamiento, la denominación, la función ejecutiva y habilidades de inteligencia general. Los resultados de este análisis mostraron diferencias entre portadores y no portadores en pruebas de aprendizaje asociativo verbal. En una segunda fase, se realizó la tarea experimental, la tarea dual, la cual consistía en un recuerdo de dígitos y una tarea de seguimiento (tracking). Estas tareas se administraron de manera separada y posteriormente de manera simultánea. Los diferentes análisis realizados proporcionaron pruebas de que los portadores de la mutación genética E280A, muestran un deterioro específico en la realización de dos tareas simultáneamente. De igual forma estos hallazgos sugieren que el rendimiento en la tarea dual, identifica mejor y de manera temprana, a los portadores asintomáticos, que las tareas de memoria episódica, sugiriendo que la alteración en la ejecución de la tarea dual puede ser una

característica fundamental de la EA y un indicador temprano para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer Familiar E280A en portadores genéticos.

Un segundo estudio se llevó a cabo con el propósito de investigar la hipótesis acerca de si la tarea dual, que involucra varios componentes del sistema de memoria de trabajo (bucles visual y fonológico), puede ser más efectiva para la detección temprana al medir la función del sistema ejecutivo central bajo condiciones de más demandas ejecutivas. Para ello se tomaron nuevamente grupos de portadores y no portadores. Aquí el grupo portador estaba compuesto por sujetos con una edad media de 35 años (DE 6.3) y treinta y ocho sujetos controles sanos con una media de 38 años (DE 8.1). Ambos grupos compartieron en promedio 9 años de escolaridad. Se aplicaron las pruebas neuropsicológicas tradicionales y el Paradigma de la tarea dual, el cual involucra dos tareas de memoria combinadas. Los umbrales de sensibilidad de las pruebas neuropsicológicas tradicionalmente usadas en la detección y seguimiento de pacientes con EA no fueron suficientes para distinguir a los portadores de los no portadores mientras que las pruebas experimentales específicas propuestas en este protocolo si lo hicieron. Los costos de la tarea dual reportados en los portadores no parecen estar relacionados con su desempeño en los test neuropsicológicos usados en este estudio. Los portadores sólo difirieron significativamente de los controles, en la ejecución de pruebas de memoria episódica y no en otras funciones, lo cual está de acuerdo con lo expresado en la literatura (MacPherson et al. 2007, 2012).

Los estudios realizados hasta el momento con la tarea dual, en su mayoría se han llevado a cabo en poblaciones esporádicas y de origen tardío. Es por primera vez que se reporta el estudio en una población precoz de origen familiar. Esta gran oportunidad permitió centrarnos en investigar el funcionamiento de la memoria de trabajo y del componente ejecutivo central en

sujetos que están en riesgo de presentar EA y que todavía no cumplen los criterios para demencia. A través de pruebas específicas neuropsicológicas y aplicando el paradigma de la tarea dual, se obtuvieron datos de alta calidad dentro del estudio. El deterioro de la tarea dual reportado en nuestro estudio en portadores en fase preclínica, es debido a la coordinación de las dos tareas concurrentes en lugar de simplemente la sobrecarga de la memoria. El desempeño en la tarea dual resultó ser sensible a esta primera etapa en sujetos portadores asintomáticos. Los resultados soportan la noción de un déficit en los mecanismos de la coordinación del ejecutivo central, es decir en una función de coordinación específica, sugiriendo que puede ser un marcador preclínico para la detección temprana de EA familiar de la mutación E280A de la PS1 y demostrando que este mismo déficit en la coordinación se encuentra en EAF (MacPherson et al., 2012), resultados que son bastante prometedores para continuar estudiando el comportamiento de la tarea dual en estadio preclínico de la EA. Los estudios realizados por diversos investigadores, sugieren el deterioro del ejecutivo central como un marcador importante dentro de la progresión de la EA esporádica y tardía. Este trabajo afianza la hipótesis de que la memoria de trabajo se deteriora antes, en las etapas asintomáticas de la enfermedad, proporcionando una medida del deterioro cognitivo (MacPherson, et al., 2012,2015).

Este estudio sugiere que la tarea dual, parece ser de particular valor para la práctica clínica, pues facilita el diagnóstico temprano y preciso de la EA, permite la supervisión del rendimiento cognitivo en el tiempo y facilita la identificación adecuada de individuos para las intervenciones clínicas. La tarea dual parece dar un índice fiable de la capacidad, que a su vez parece reflejar una función específica de coordinación, que no se ve afectada en el envejecimiento saludable, pero si en EA (Foley et al., 2014). Estos hallazgos tienen

implicaciones teóricas y prácticas para la intervención temprana y el seguimiento de la EA, debido a que la memoria de trabajo y las tareas duales, pueden marcar el inicio y progresión de la enfermedad de Alzheimer.

Los análisis de los test neuropsicológicos empleados, pudieron discriminar entre portadores y no portadores problemas de memoria episódica, dando cuenta de ello los pobres puntajes encontrados en pruebas de aprendizaje de asociación verbal como son lista de palabras, pares asociados y evocación de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth. Estos hallazgos son de interés, en cuanto nos sugieren, que la sensibilidad de método de detección se incrementaría con la adición de esta nueva herramienta de evaluación (tarea dual).

Las tareas experimentales utilizadas en este estudio muestran una alta sensibilidad y especificidad y permiten la detección de cambios cognitivos en la fase preclínica, lo cual tiene alto impacto en el estudio de esta fase en la EA. Al ofrecer herramientas en el campo clínico que faciliten el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos significa poder también intervenir de manera temprana en el curso de la enfermedad.

De igual manera se destaca que los resultados obtenidos en este trabajo fueron publicados, tanto el capítulo tres como el capítulo cuatro, reportando el poder de sensibilidad que tiene la tarea dual para captar el déficit de la memoria de trabajo en pacientes en fase preclínica y ser un marcador cognitivo temprano (anexos 6, 7, 8, 9). De acuerdo a los resultados mencionados nos formulamos la hipótesis del poder de la tarea dual como evidencia del deterioro en progresión, en pacientes en fase preclínica (portadores asintomáticos), profundizando en los mecanismos generadores de estas alteraciones y en la utilidad de la detección de cambios cognitivos.

En el primer estudio que se realizó, se buscó confirmar la hipótesis de si los pacientes portadores asintomáticos de la mutación E280A del gen de la PS1 muestran deterioro en la ejecución de tareas duales, comparados con un grupo control. Esta hipótesis fue confirmada. Cuando los portadores y no portadores de la mutación genética se compararon con el paradigma de la tarea dual, la combinación de dos tareas de memoria demostró significativamente mayores costos en los portadores que en los no portadores. Estos resultados se ajustan a la noción de que en la fase preclínica de EAF la capacidad general para coordinar dos tareas simultáneamente está afectada mostrando deterioro significativo en ejecución de tareas duales (MacPherson, et al., 2012, 2015).

En el segundo estudio realizado, se buscaba confirmar si estas nuevas herramientas neuropsicológicas son capaces de detectar problemas de coordinación en el ejecutivo central de pacientes portadores asintomáticos de la EA y si adicionalmente pueden ser útiles las pruebas experimentales usadas para detectar cambios cognitivos en fase preclínica en pacientes portadores asintomáticos de la mutación E280A. Este nuevo paradigma de la tarea dual, mejoró considerablemente en el segundo estudio, el poder de clasificación mostrando una sensibilidad de 74.4% con la tarea usada en el capítulo III a 86.67% con la actual tarea al igual que la especificidad de 85% a 89.74%. Estos hallazgos demuestran que la memoria serial verbal demorada puede identificar con éxito a los portadores de la mutación genética y la tarea dual ofrece de manera significativa esta detección.

Esta investigación demuestra que la implementación de nuevas herramientas diagnósticas para la detección temprana de alteraciones cognitivas en fase preclínica de la EA es de vital importancia dentro del estudio de marcadores cognitivos tempranos. El paradigma de la tarea

dual, el cual evalúa las funciones ejecutivas, puede ser adecuado para detectar cambios cognitivos en personas que convertirán a EAF, particularmente en esta población con presencia de la mutación E280A del gen de la PS1. El rendimiento en la tarea dual, identifica mejor y de manera temprana a los portadores asintomáticos. Adicionalmente estos estudios tienen un valor pronóstico para los médicos y las familias afectadas, basados en la evidencia para la estimación de inicio de la enfermedad y permitirá mejorar el poder en la investigación de marcadores cognitivos. Este tipo de contribuciones origina un impacto económico y social, como lo mencionara anteriormente, puesto que ayudaría a reducir el costo del cuidado del paciente; se estima que un retraso de 5 años en el desarrollo de la enfermedad, produce una disminución del valor del tratamiento y cuidado de estos pacientes en un 50% aproximadamente, mejorando así la calidad de vida del sujeto (Lopera, et al., 2002).

Tras la exploración realizada y la identificación del déficit de memoria de trabajo como posible marcador, implicaría nuevos procesos investigativos dirigidos a la identificación de marcadores en población de alto riesgo (formas esporádicas). Adicionalmente, los pacientes con curso preclínico constituyen un grupo de estudio interesante, ya que, en un período corto de tiempo, podrían valorarse los cambios en esta función en los diferentes estados de la enfermedad. Queda por determinar el posible impacto negativo de los déficit cognitivos sobre las dificultades observadas en el nivel de funcionalidad global de los pacientes, así como en el curso y pronóstico del trastorno y en la adherencia a los tratamientos, aunque se hayan dado algunas aproximaciones al respecto recientemente y se considere que las alteraciones cognitivas pueden ser uno de los mejores indicadores de pronóstico funcional en las demencias (Parra, et.al., 2011). Probablemente sea muy útil integrar esfuerzos terapéuticos de manera que se apliquen técnicas

de estimulación cognitiva y nuevos tratamientos farmacológicos. El tratamiento de las disfunciones cognitivas en los pacientes con EA debería focalizarse en los beneficios que podrían obtenerse a través de la aplicación de estrategias terapéuticas a la vida cotidiana del paciente, mejorando las habilidades de almacenamiento, recuperación y manipulación de nueva información, y consecuentemente la capacidad para adoptar nuevos patrones de respuesta, mejorando así el curso y la evolución del trastorno.

Una gran conclusión de esta investigación es confirmar que la tarea dual, es una prueba sensible y de alto valor predictivo en la detección temprana de la enfermedad de Alzheimer Familiar (EAF), permitiendo el estudio de la progresión de la enfermedad (MacPherson et al., 2012, 2015).

VI. REFERENCIAS

Acosta-Baena, N., Sepúlveda-Falla, D., Lopera-Gómez, C. M., Jaramillo-Elorza, M. C., Moreno, S., Aguirre-Acevedo, D. C. & Lopera, F. (2011). Pre-dementia clinical stages in presenilin 1 E280A familial early-onset Alzheimer's disease: a retrospective cohort study. *The Lancet Neurology*, 10(3), 213-220.doi:10.1016/S1474-4422(10)70323-9.

Aguirre-Acevedo, D. C., Gómez, R. D., Moreno, S., Henao-Arboleda, E., Motta, M., Muñoz, C & Lopera, F. (2007). Validez y fiabilidad de la batería neuropsicológica CERAD-Col. *Rev Neurol*, 46, 655-660. PMID: 18050096

Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C. & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 270-279.doi:10.1016/j.jalz.03.008.

Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C. & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 270-279. doi:10.1016/j.jalz.201.03. 008.

Albert, M. S., Moss, M. B., Tanzi, R., & Jones, K. (2001). Preclinical prediction of AD using neuropsychological tests. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7(05), 631-639.

Alzheimer's Disease International (ADI). (2010). World Alzheimer Report. *El impacto económico global de la demencia*. Resumen ejecutivo: 175-81. Recuperado de <https://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport-Espanol.pdf>.

Anderson, M., Bucks, R. S., Bayliss, D. M., & Della Sala, S. (2011). Effect of age on dual-task performance in children and adults. *Memory & cognition*, 39(7), 1241-1252.

Arango, D., Cruts, M., Torres, O., Backhovens, H., Serrano, M. L., Villareal, E., & Jacquier, M. (2001). Systematic genetic study of Alzheimer disease in Latin America: Mutation frequencies of the amyloid β precursor protein and presenilin genes in Colombia. *American Journal of Medical Genetics*, 103(2), 138-143.

Ardila, A. (1985). *La Memoria. Aspectos conceptuales*. En: A. Ardila, P. Montañez, M. Rosselli (eds). *La Memoria Principios Neuropsicológicos*. Medellín: Prensa Creativa.

Ardila, A., & Ostrosky, F. (2012). Guía para el diagnóstico neuropsicológico. *Florida: American Board of Professional Neuropsychology*.

Ardila, A., & Rosselli, M. (1989). Neuropsychological characteristics of normal aging. *Developmental Neuropsychology*, 5(4), 307-320.

Ardila, A., Lopera, F., Rosselli, M., Moreno, S., Madrigal, L., Arango-Lasprilla, J. C., & Kosik, K. S. (2000). Neuropsychological profile of a large kindred with familial

Alzheimer's disease caused by the E280A single presenilin-1 mutation. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15(6), 515-528.

Ardila, A., Rosselli, M., & Puente, A. E. (1994). *Neuropsychological Evaluation of the Spanish Speaker*. Springer Science & Business Media.

Ayutyanont, N., Langbaum, J. B., Hendrix, S. B., Chen, K., Fleisher, A. S., Friesenhahn, M., & Reiman, E. M. (2014). The Alzheimer's Prevention Initiative composite cognitive test score: sample size estimates for the evaluation of preclinical Alzheimer's disease treatments in presenilin 1 E280A mutation carriers. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75(6), 652. doi:10.4088 / JCP.13m08927.

Azari, N. P., Pettigrew, K. D., Schapiro, M. B., Haxby, J. V., Grady, C. L., Pietrini, P., & Horwitz, B. (1993). Early detection of Alzheimer's disease: a statistical approach using positron emission tomographic data. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 13(3), 438-447.

Babiloni, C., Vecchio, F., Lizio, R., Ferri, R., Rodriguez, G., Marzano, N., & Rossini, P. M. (2011). Resting state cortical rhythms in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: electroencephalographic evidence. *Journal of Alzheimer's Disease*, 26(3), 201-214.

Backman L, Jones S, Small BJ, Aguero-Torres H, Fratiglioni L. (2003). Rate of cognitive decline in preclinical Alzheimer-s disease: the role of comorbidity. *Journal Gerontology B. Psychology*. 58(4):228-236.

Bäckman, L., & Small, B. J. (1998). Influences of cognitive support on episodic remembering: Tracing the process of loss from normal aging to Alzheimer's disease. *Psychology and Aging, 13*(2), 267-276.

Bäckman, L., Jones, S., Berger, A. K., Laukka, E. J., & Small, B. J. (2005). Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychology, 19*(4), 520.

Bäckman, L., Small, B. J., & Fratiglioni, L. (2001). Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain, 124*(1), 96-102.

Baddeley, A. (1982) *Su Memoria: Cómo conocerla y dominarla*. Madrid-España: Debate.

Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science, 255*(5044), 556-559.

Baddeley, A. (1996). Exploring the central executive. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology: Section A, 49*(1), 5-28.

Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences, 4*(11), 417-423.

Baddeley, A. D. (1986). *Working Memory*. Oxford: Oxford University Press.

Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1974). Working memory. *The psychology of Learning and Motivation, 8*, 47-89.

Baddeley, A. D., & Larsen, J. D. (2007). The phonological loop unmasked? A comment on the evidence for a “perceptual-gestural” alternative. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 60(4), 497-504.

Baddeley, A. D., Bressi, S., Della Sala, S., Logie, R., & Spinnler, H. (1991). The decline of working memory in Alzheimer's disease. *Brain*, 114(6), 2521-2542.

Baddeley, A. (1996). Exploring the central executivy. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology* 49(1), 5-28.

Baddeley, A., Cocchini, G., Della Sala, S., Logie, R. H., & Spinnler, H. (1999). Working memory and vigilance: evidence from normal aging and Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, 41(1), 87-108.

Baddeley, A., Della Sala, S., Gray, C., Papagno, C., & Spinnler, H. (1997). CHAPTER THREE Testing Central Executive Functioning with a Pencil-and-paper Test. *Methodology of frontal and executive function*, 59.

Baddeley, A., Logie, R., Bressi, S., Sala, S. D., & Spinnler, H. (1986). Dementia and working memory. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 38(4), 603-618.

Batsch, N. L., & Mittelman, M. S. (2012). World Alzheimer Report 2012: Overcoming the stigma of dementia. *Alzheimer's Disease International*.

Beatty, W. W., & Goodkin, D. E. (1990). Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis: an evaluation of the Mini-Mental State Examination. *Archives of Neurology*, 47(3), 297-301.

Becker, J. T. (1988). Working memory and secondary memory deficits in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 10(6), 739-753.

Becker, J. T., Bajulaiye, O., & Smith, C. (1992). Longitudinal analysis of a two-component model of the memory deficit in Alzheimer's disease. *Psychological Medicine*, 22(02), 437-445.

Blankenship, A. G., & Feller, M. B. (2010). Mechanisms underlying spontaneous patterned activity in developing neural circuits. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(1), 18-29.

Bondi, M. W., Monsch, A. U., Galasko, D., Butters, N., Salmon, D. P., & Delis, D. C. (1994). Preclinical cognitive markers of dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology*, 8(3), 374.

Bondi, M. W., Salmon, D. P., Galasko, D., Thomas, R. G., & Thal, L. J. (1999). Neuropsychological function and apolipoprotein E genotype in the preclinical detection of Alzheimer's disease. *Psychology and Aging*, 14(2), 295.

Bondi, M. W., Salmon, D. P., Monsch, A. U., Galasko, D., Butters, N., Klauber, M. R., & Saitoh, T. (1995). Episodic memory changes are associated with the APOE-epsilon 4 allele in nondemented older adults. *Neurology*, 45(12), 2203-2206.

Borenstein, A. R., Copenhaver, C. I., & Mortimer, J. A. (2006). Early-life risk factors for Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 20 (1), 63-72.

Brookmeyer, R., Evans, D. A., Hebert, L., Langa, K. M., Heeringa, S. G., Plassman, B. L., & Kukull, W. A. (2011). National estimates of the prevalence of Alzheimer's disease in the United States. *Alzheimer's & Dementia*, 7(1), 61-73.

Burin, D., & Duarte, A. (2005). Efectos del envejecimiento en el ejecutivo central de la memoria de trabajo. *Revista Argentina de Neuropsicología*, 6, 1-11.

Campion, D., Dumanchin, C., Hannequin, D., Dubois, B., Belliard, S., Puel, M., & Frebourg, T. (1999). Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *The American Journal of Human Genetics*, 65(3), 664-670.

Capitani, E., Della Sala, S., Logie, R. H., & Spinnler, H. (1992). Recency, primacy, and memory: Reappraising and standardising the serial position curve. *Cortex*, 28(3), 315-342.

Casanova-Sotolongo, P., Casanova-Carrillo, P., & Casanova-Carrillo, C. (2004). La memoria. Introducción al estudio de los trastornos cognitivos en el envejecimiento normal y patológico. *Revista Neurología*, 38(5), 469-472.

Chen, J.G., Edwards, C.L., Vidyarthi, S., Pitchumoni, S., Tabrizi, S., Barboriak, D., Charles, H.C., Doraiswamy, P.M. (2002). Learning and recall in subjects at genetic risk for Alzheimer's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14, 58-63.

Chen, P., Ratcliff, G., Belle, S. H., Cauley, J. A., DeKosky, S. T., & Ganguli, M. (2001). Patterns of cognitive decline in presymptomatic Alzheimer disease: a prospective community study. *Archives of General Psychiatry*, 58(9), 853-858.

Cocchini, G., Logie, R. H., Della Sala, S., MacPherson, S. E., & Baddeley, A. D. (2002). Concurrent performance of two memory tasks: Evidence for domain-specific working memory systems. *Memory & Cognition*, 30(7), 1086-1095.

Collette, F., Van der Linden, M., & Salmon, E. (1999). Executive dysfunction in Alzheimer's disease. *Cortex*, 35(1), 57-72.

Craik, F. I. M. (1999). Age-related changes in human memory. In D. C. Park & N. Schwarz (Eds.), *Cognitive Aging: A primer* pp. 75–99. Philadelphia: Psychology Press.

Craik, F. I. M., & Jennings, J. M. (1992). *Human memory*. In F. I. M. Craik & T. A. Salthouse (Eds.), *The handbook of aging and cognition* pp. 51–110. Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Croisile, B., Auriacombe, S., Etcharry-Bouyx, F., & Vercelletto, M. (2012). The new 2011 recommendations of the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease: Preclinical stages, mild cognitive impairment, and dementia]. *Revue Neurologique*, 168(6-7), 471-482. doi: 10.1016/j.neurol.2011.11.007. Epub.

Cruts, M., Van Broeckhoven C. (1998). Presenilin mutations in Alzheimer's Disease. *Human Mutations*, 11(3), 183-90.

Custodio, N., Gutierrez, C., & García, A. (2007). Prevalencia de demencia en una comunidad urbana de Lima: un estudio puerta a puerta. In *Proceedings of the XII Pan-American Congress of Neurology, Santo Domingo, Dominican Republic* (Vol. 17).

Dahm, R. (2006). Alzheimer's discovery. *Current Biology*, 16(21), 906-910.

Dahm, R. (2010). Descubrimiento de la enfermedad de Alzheimer. *Mente y Cerebro*, (44), 8-17.

Dannhauser, T. M., Walker, Z., Stevens, T., Lee, L., Seal, M., & Shergill, S. S. (2005). The functional anatomy of divided attention in amnesic mild cognitive impairment. *Brain*, 128(6), 1418-1427. doi:10.1093/brain/awh413.

DeCarli, C. (2001). The role of neuroimaging in dementia. *Clinics in Geriatric Medicine*, 17(2), 255-279.

Della Sala, S., Baddeley, A., Papagno, C., & Spinnler, H. (1995). Dual-task paradigm: a means to examine the central executive. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 769(1), 161-172.

Della Sala, S., Cocchini, G., Logie, R. H., Allerhand, M., & MacPherson, S. E. (2010). Dual task during encoding, maintenance, and retrieval in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 19(2), 503.

Della Sala, S., Foley, J. A., Beschin, N., Allerhand, M. & Logie, R. H. (2010). Assessing dual-task performance using a paper-and-pencil test: Normative data. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 25, 410–419. doi:10.1093/arclin/acq039.

Della Sala, S., Gray, C., Baddeley, A., Allamano, N., & Wilson, L. (1999). Pattern span: a tool for unwinding visuo-spatial memory. *Neuropsychologia*, 37(10), 1189-1199.

Della Sala, S., Laiacona, M., Spinnler, H., & Ubezio, C. (1992). A cancellation test: its reliability in assessing attentional deficits in Alzheimer's disease. *Psychological Medicine*, 22(04), 885-901.

DSM-5 American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. *Arlington: American Psychiatric Publishing*.

Dubois, B. (2013) A new definition for Alzheimer's disease. *Bulletin Académie Nationale Medicine*, 197(1), 143-53. doi: 153-6. PMID: 24672986.

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P. & Scheltens, P. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *The Lancet Neurology*, 9(11), 1118-1127.

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., & Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, 6(8), 734-746. doi:10.1016/S1474- 4422(07)70178-3.

Duque-Castaño, M.I. Roldán, J.C. Arango Viana, M. Arcos, H. Cubillo, F. Lopera (1999). Hallazgos neuropatológicos en la enfermedad de Alzheimer de inicio Temprano (mutación E280A-PS1). *Revista de Neurología*, 29(1), 1-6.

Elias, M. F., Beiser, A., Wolf, P. A., Au, R., White, R. F., & D'Agostino, R. B. (2000). The preclinical phase of Alzheimer disease: a 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Archives of Neurology*, 57(6), 808-813.

Fernandez, M. A., & Moscovitch, M. (2000). Divided attention and memory: evidence of substantial interference effects at retrieval and encoding. *Journal of Experimental Psychology: General*, 129(2), 155-176.

Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., & Scazufca, M. (2006). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet*, 366(9503), 2112-2117.

Ferri, C. P., Sousa, R., Albanese, E., Ribeiro, W. S., & Honyashiki, M. (2009). World Alzheimer Report 2009-Executive Summary. *Edited by: Prince M, Jackson J. London: Alzheimer's Disease International*, 1-22.

Fleisher, A. S., Chen, K., Quiroz, Y. T., Jakimovich, L. J., Gomez, M. G., Langois, C. M., & Reiman, E. M. (2015). Associations Between Biomarkers and Age in the Presenilin 1 E280A Autosomal Dominant Alzheimer Disease Kindred: A Cross-sectional Study. *JAMA Neurology*, 72(3), 316-324. doi:10.1001/jamaneurol.3314.

Foley, J. A., Cocchini, G., Logie, R. H., & Della Sala, S. (2015). No dual-task practice effect in Alzheimer's disease. *Memory*, 23(4), 518-528. doi:10.1080/09658211.1014.908922.

Foley, J. A., Kaschel, R., Logie, R. H., & Della Sala, S. (2011). Dual-task performance in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal ageing. *Archives of Clinical Neuropsychology*. doi:10.1093/arclin/acr032.

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6.

Fox, N. C., Crum, W. R., Scahill, R. I., Stevens, J. M., Janssen, J. C., & Rossor, M. N. (2001). Imaging of onset and progression of Alzheimer's disease with voxel-compression mapping of serial magnetic resonance images. *The Lancet*, 358(9277), 201-205.

Fox, N. C., Warrington, E. K., Seiffer, A. L., Agnew, S. K., & Rossor, M. N. (1998). Presymptomatic cognitive deficits in individuals at risk of familial Alzheimer's disease. *Brain*, 121, 1631-1639.

Gathercole, S. E., & Pickering, S. J. (2000). Assessment of working memory in six- and seven-year-old children. *Journal of Educational Psychology*, 92(2), 377-390.

Gathercole, S. E., Pickering, S. J., Ambridge, B., & Wearing, H. (2004). The structure of working memory from 4 to 15 years of age. *Developmental psychology*, 40(2), 177-190.

Goldman-Rakic, P. S. (1992). Working memory and the mind. *Scientific American*, 267, 110-117.

Grady, C.L., Haxby, J.V., Horwitz, B., Sundaram, M., Berg, G., Schapiro, M., & Rapoport, S.I. (1988). Longitudinal study of the early neuropsychological and cerebral

metabolic changes in dementia of the Alzheimer type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 10, 576–596.

Greene, J. D., Baddeley, A. D., & Hodges, J. R. (1996). Analysis of the episodic memory deficit in early Alzheimer's disease: evidence from the doors and people test. *Neuropsychologia*, 34(6), 537-551.

Greene, J. D., Hodges, J. R., & Baddeley, A. D. (1995). Autobiographical memory and executive function in early dementia of Alzheimer type. *Neuropsychologia*, 33(12), 1647-1670.

Grober, E., & Kawas, C. (1997). Learning and retention in preclinical and early Alzheimer's disease. *Psychology and Aging*, 12(1), 183.

Grober, E., Dickson, D., Sliwinski, M. J., Buschke, H., Katz, M., Crystal, H., & Lipton, R. B. (1999). Memory and mental status correlates of modified Braak staging. *Neurobiology of Aging*, 20(6), 573-579.

H. Logie, R., & Pearson, D. G. (1997). The inner eye and the inner scribe of visuo-spatial working memory: Evidence from developmental fractionation. *European Journal of Cognitive Psychology*, 9(3), 241-257.

Hasher, L., & Zacks, R. T. (1988). Working memory, comprehension, and aging: A review and a new view. In G. H. Bower (Ed.) *The Psychology of Learning and Motivation*, Vol. 22: 193-225. New York: Academic Press.

Hedden, T., Oh, H., Younger, A. P., & Patel, T. A. (2013). Meta-analysis of amyloid-cognition relations in cognitively normal older adults. *Neurology*, 80(14), 1341-1348.

Helmer, C., Pasquier, F., & Dartigues, J. F. (2006). Epidemiology of Alzheimer disease and related disorders. *Medecine Sciences: M/S*, 22(3), 288-296.

Herrera Jr, E., Caramelli, P., Silveira, A. S. B., & Nitrini, R. (2002). Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 16(2), 103-108.

Hofman A, Rocca WA, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Cooper B,. (1991). The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980–1990 findings. Eurodem Prevalence Research Group. *Int J Epidemiol*, 20,736–748.

Holmes, C. (2002). Genotype and phenotype in Alzheimer's disease. *The British Journal of Psychiatry*, 180(2), 131-134. doi:10.1192/bjp.180.2.131.

Holtzer, R., Burright, R. G., & Donovick, P. J. (2004). The sensitivity of dual-task performance to cognitive status in aging. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(02), 230-238. doi:10.10170S1355617704102099.

Inasaridze, K., Della Sala, S., & Logie, R. H. (2007). The Tbilisi paper and pencil dual-task. *Georgian Medical News*, (150), 24-29.

Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S. & Trojanowski, J. Q. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's

disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *The Lancet Neurology*, 12(2), 207-216. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70305-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70305-8).

Jacobs, D. M., Sano, M., Dooneief, G., Marder, K., Bell, K. L., & Stern, Y. (1995). Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurology*, 45(5), 957-962.

Jahir, E. (2007) Índices de ancestría en la población de Alzheimer Genético en Antioquia-Colombia. (Tesis de Grado, Maestría en Biología). Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Jonides, J., Schumacher, E. H., Smith, E. E., Koeppe, R. A., Awh, E., Reuter-Lorenz, P. A., & Willis, C. R. (1998). The role of parietal cortex in verbal working memory. *The Journal of Neuroscience*, 18(13), 5026-5034.

Kaplan, E. F., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1983). *The Boston naming test*, 2nd. Philadelphia: Lea & Febiger.

Kaschel, R., Logie, R. H., Kazén, M., & Della Sala, S. (2009). Alzheimer's disease, but not ageing or depression, affects dual-tasking. *Journal of Neurology*, 256(11), 1860-1868. doi:10.1007/s00415-009-5210-7.

Kemp, A. S., Grossberg, G. T., Romano, S. J., Arnold, D. L., Ryan, J. M., Bullock, R., & Streiner, D. L. (2009). Trial designs likely to meet valid long-term Alzheimer's disease progression effects: learning from the past, preparing for the future. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2009.

Killiany, R. J., Hyman, B. T., Gomez-Isla, T. A., Moss, M. B., Kikinis, R., Jolesz, F. & Albert, M. S. (2002). MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. *Neurology*, 58(8), 1188-1196.

Kogure, D., Matsuda, H., Ohnishi, T., Asada, T., Uno, M., Kunihiro, T. & Takasaki, M. (2000). Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *Journal of Nuclear Medicine*, 41(7), 1155-1162.

Kopelman, M. D. (1985). Rates of forgetting in Alzheimer-type dementia and Korsakoff's syndrome. *Neuropsychologia*, 23(5), 623-638.

Kopelman, M. D. (1986). Clinical tests of memory. *The British Journal of Psychiatry*, 148(5), 517-525. doi:10.1192/bjp.148.5.517.

Lange, K. L., Bondi, M. W., Salmon, D. P., Galasko, D., Delis, D. C., Thomas, R. G., & Thal, L. J. (2002). Decline in verbal memory during preclinical Alzheimer's disease: examination of the effect of APOE genotype. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(07), 943-955.

Larner, A. J., & Doran, M. (2008). Genotype-phenotype relationships of presenilin-1 mutations in Alzheimer's disease: an update. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 17(2), 259-265. doi 10.3233/JAD-2009-1042.

Larner, A.J., Doran, M. (2006). Clinical phenotypic heterogeneity of Alzheimer's disease associated with mutations of the presenilin-1 gene. *Journal Neurology* 253(2): 139-58.

Lemere, C. A., Lopera, F., Kosik, K. S., Lendon, C. L., Ossa, J., Saido, T. C., & Selkoe, D. J. (1996). The E280A presenilin 1 Alzheimer mutation produces increased A β 42 deposition and severe cerebellar pathology. *Nature Medicine*, 2(10), 1146-1150.

Lendon, C.L., Martinez, A., Behrens, I.M., Kosik, K.S., Madrigal, L., Norton, J., Lopera, F. (1997). E280A PS-1 mutation causes Alzheimer's disease but age of onset is not modified by ApoE alleles. *Human Mutation*, 10, 186–195.

Light, L. L. (1991). Memory and aging: Four hypotheses in search of data. *Annual Review of Psychology*, 42(1), 333-376.

Linn, R. T., Wolf, P. A., Bachman, D. L., Knoefel, J. E., Cobb, J. L., Belanger, A. J., & D'Agostino, R. B. (1995). The preclinical phase of probable Alzheimer's disease: a 13-year prospective study of the Framingham cohort. *Archives of Neurology*, 52(5), 485-490.

Logie, R. H., Cocchini, G., Delia Sala, S., & Baddeley, A. D. (2004). Is there a specific executive capacity for dual task coordination? Evidence from Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 18(3), 504.

Logie, R. H., Cocchini, G., Delia Sala, S., & Baddeley, A. D. (2004). Is there a specific executive capacity for dual task coordination? Evidence from Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 18(3), 504.

Logie, R. H., Della Sala, S., MacPherson, S. E., & Cooper, J. (2007). Dual task demands on encoding and retrieval processes: Evidence from healthy adult ageing. *Cortex*, 43(1), 159-169.

Logie, R. H., Della Sala, S., MacPherson, S. E., & Cooper, J. (2007). Dual task demands on encoding and retrieval processes: Evidence from healthy adult ageing. *Cortex*, 43(1), 159-169.

Logie, R.H. (1995) *Visuo-spatial working memory*. Hove,U.K: Lawrence Erlbaum Associates Ltd.

Lopera, F. (2002). La Peste de la Memoria en Antioquia. *Legado del saber*, 3,1-30. Universidad de Antioquia Ed. Medellín. Colombia.

Lopera, F., Ardilla, A., Martínez, A., Madrigal, L., Arango-Viana, J. C., Lemere, C. A., & Kosik, K. S. (1997). Clinical features of early-onset Alzheimer disease in a large kindred with an E280A presenilin-1 mutation. *Jama*, 277(10), 793-799.

MacPherson, S. E., Della Sala, S., & Logie, R. H. (2004). Dual-task interference on encoding and retrieval processes in healthy and impaired working memory. *Cortex*, 40(1), 183-184.

MacPherson, S. E., Della Sala, S., Logie, R. H., & Wilcock, G. K. (2007). Specific AD impairment in concurrent performance of two memory tasks. *Cortex*, 43(7), 858-865.

MacPherson, S. E., Parra, M. A., Moreno, S., Lopera, F., & Della Sala, S. (2012). Dual task abilities as a possible preclinical marker of Alzheimer's disease in carriers of the E280A presenilin-1 mutation. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18(02), 234-241. doi:10.1017/S1355617711001561.

MacPherson, S. E., Parra , M.A., Moreno, S., Lopera, F. & Della Sala, S. (2015). Dual Memory Task Impairment in E280A Presenilin-1 Mutation Carriers. *Journal of Alzheimer's Disease* 44 (2015) 481–492. doi 10.3233/JAD-140990.

Masur, D. M., Sliwinski, M., Lipton, R. B., Blau, A. D., & Crystal, H. A. (1994). Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology*, 44(8), 1427-1432.

Matsui, Y., Tanizaki, Y., Arima, H., Yonemoto, K., Doi, Y., Ninomiya, T., & Kiyohara, Y. (2009). Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly: the Hisayama study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80(4), 366-370.

Mayeux, R. (2010). Early Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 362(23), 2194-2201.

McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939-993.

Miyake, A., & Shah, P. (1999). *Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control*. Cambridge: University Press.

Molero, A. E., Pino-Ramírez, G., & Maestre, G. E. (2007). High prevalence of dementia in a Caribbean population. *Neuroepidemiology*, 29(1-2), 107-112.

Monsell, S. E., Mock, C., Hassenstab, J., Roe, C. M., Cairns, N. J., Morris, J. C., & Kukull, W. (2014). Neuropsychological changes in asymptomatic persons with Alzheimer disease neuropathology. *Neurology*, 83(5), 434-440. doi: 10.1212/WNL.0000000000000650.

Moonis, M., Swearer, J. M., Dayaw, M. P. E., George-Hyslop, P. S., Rogaeva, E., Kawarai, T., & Pollen, D. A. (2005). Familial Alzheimer disease: decreases in CSF A β 42 levels precede cognitive decline. *Neurology*, 65(2), 323-325.

Morris, J. C., Storandt, M., McKeel, D. W., Rubin, E. H., Price, J. L., Grant, E. A., & Berg, L. (1996). Cerebral amyloid deposition and diffuse plaques in “normal” aging: Evidence for presymptomatic and very mild Alzheimer's disease. *Neurology*, 46(3), 707-719.

Morris, R. G. (1994). Working memory in Alzheimer-type dementia. *Neuropsychology*, 8(4), 544.

Morris, R. G., & Baddeley, A. D. (1988). Primary and working memory functioning in Alzheimer-type dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 10(2), 279-296.

Morris, R. G., Craik, F. I., & Gick, M. L. (1990). Age differences in working memory tasks: The role of secondary memory and the central executive system. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 42(1), 67-86.

Mosconi, L., Sorbi, S., Nacmias, B., De Cristofaro, M. T. R., Fayyaz, M., Cellini, E., & Pupi, A. (2003). Brain metabolic differences between sporadic and familial Alzheimer's disease. *Neurology*, 61(8), 1138-1140. doi:urn:ISSN:0028-3878.

National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA). 1984.

Naveh-Benjamin, M., Guez, J., Kilb, A., & Reedy, S. (2004). The associative memory deficit of older adults: further support using face-name associations. *Psychology and Aging, 19*(3), 541.

Nelson, H. E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex, 12*(4), 313-324.

Nyberg, L. (2002). Levels of processing: A view from functional brain imaging. *Memory, 10*(5-6), 345-348.

Nyberg, L., Forkstam, C., Petersson, K. M., Cabeza, R., & Ingvar, M. (2002). Brain imaging of human memory systems: between-systems similarities and within-system differences. *Cognitive Brain Research, 13*(2), 281-292. doi:10.1016/S0926-6410(02)00052-6.

Organización Mundial de la Salud-OMS. (2013). Demencia: una prioridad de salud pública[en línea]. Washington DC: OPS [acceso julio 2015]. Disponible en http://who.int/iris/bitstream/10665/98377/1/9789275318256_spa.pdf.

Osterrieth, P.A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe: Contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. *Archives de Psychologie, 30*, 206–356. doi: [apa.org /uid 51946-02126-001](https://doi.org/10.1016/j.apa.1944.02126-001).

Ostrosky-Solis, F., Ardila, A., Rosselli, M., Lopez-Arango, G., & Uriel-Mendoza, V. (1998). Neuropsychological test performance in illiterate subjects. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 13(7), 645-660.

Pages-Larraya, F. P., & Mari, G. (1999). Prevalence of dementia of the Alzheimer's type, vascular dementia and other dementias in the city of Buenos Aires. *Acta Psiquiat Psicol Am Lat*, 45, 122-141.

Pappolla, M. A. (2000). La Neuropatología y la Biología Molecular de la Enfermedad de Alzheimer. *Neuropathologia. Diagnóstico y Clínica*. Cruz-Sánchez FF. Ed. Edimsa, 543-553.

Parasuraman, R., & Haxby, J. V. (1993). Attention and brain function in Alzheimer's disease: A review. *Neuropsychology*, 7(3), 242-272.

Park, D. C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N. S., Smith, A. D., & Smith, P. K. (2002). Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychology and Aging*, 17(2), 299.

Parra, M. A., Della Sala, S., Abrahams, S., Logie, R. H., Méndez, L. G., & Lopera, F. (2011). Specific deficit of colour-colour short-term memory binding in sporadic and familial Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 49(7), 1943-1952.

Pashler, H. (1994). Dual-task interference in simple tasks: data and theory. *Psychological bulletin*, 116(2), 220-244.

Pashler, H., & O'Brien, S. (1993). Dual-task interference and the cerebral hemispheres. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 19(2), 315.

Paulesu, E., Frith, C. D., & Frackowiak, R. S. (1993). The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, 362(6418), 342-345.

Perry, R. J., & Hodges, J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. *Brain*, 122(3), 383-404.

Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303-308.

Petersen, R. C., Stevens, J. C., Ganguli, M., Tangalos, E. G., Cummings, J. L., & DeKosky, S. T. (2001). Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review). *Neurology*, 56(9), 1133-1142.

Petrie, E. C., Cross, D. J., Galasko, D., Schellenberg, G. D., Raskind, M. A., Peskind, E. R., & Minoshima, S. (2009). Preclinical evidence of Alzheimer changes: convergent cerebrospinal fluid biomarker and fluorodeoxyglucose positron emission tomography findings. *Archives of Neurology*, 66(5), 632-637.

Pettersson, A.F., Olsson, E., & Wahlund, L.O. (2005). Effect of divided attention on gait in subjects with and without cognitive impairment. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 20, 58–62. doi:10.1177/0891988706293528.

Pickering, S. J., Gathercole, S. E., & Peaker, S. H. (1998). Verbal and visuo-spatial short-term memory in children: Evidence for common and distinct mechanisms. *Memory & Cognition*, 26, 1117-1130.

Pradilla G, Vesga BE, Leon-Sarmiento FE & Grupo Geneco. (2003). Estudio Neuroepidemiológico en Colombia. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 14, 104-111.

Pradilla, G., Vesga, B. E., León-Sarmiento, F. E., Bautista, L. E., Núñez, L. C., Vesga, E., & Gamboa, N. R. (2002). Neuroepidemiología en el oriente colombiano. *Revista de Neurología*, 34(11), 1035-1043.

Quinn, J. G. (1996). Irrelevant pictures in visual working memory. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology: Section A*, 49(1), 200-215.

Quinn, J. G., & McConnell, J. (1999). Manipulation of interference in the passive visual store. *European Journal of Cognitive Psychology*, 11(3), 373-389.

Rademakers, R., Cruts, M., Van Broeckhoven, C. (2003). Genetics of early-onset Alzheimer's Dementia. *Scientific World Journal*, 3, 497-519.

Rämä, P., Sala, J. B., Gillen, J. S., Pekar, J. J., & Courtney, S. M. (2001). Dissociation of the neural systems for working memory maintenance of verbal and nonspatial visual information. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 1(2), 161-171.

Ravaglia, G., Forti, P., Maioli, F., Martelli, M., Servadei, L., Brunetti, N. & Mariani, E. (2005). Incidence and etiology of dementia in a large elderly Italian population. *Neurology*, 64(9), 1525-1530.

Raven, J. C. (1982). *Revised manual for Raven's progressive matrices and vocabulary scale*. Windsor, UK: NFER Nelson.

Reiman, E. M., Langbaum, J. B., & Tariot, P. N. (2010). Alzheimer's prevention initiative: a proposal to evaluate presymptomatic treatments as quickly as possible. *Biomarkers in Medicine*, 4(1), 3-14. doi:10.2217/bmm.09.91.

Reiman, E. M., Langbaum, J. B., Fleisher, A. S., Caselli, R. J., Chen, K., Ayutyanont, N. & Tariot, P. N. (2011). Alzheimer's Prevention Initiative: a plan to accelerate the evaluation of presymptomatic treatments. *Journal of Alzheimer's Disease*, 26(Suppl 3), 321.-329. doi:10.3233/JAD-2011-0059.

Reitan, R. M., & Wolfson, D. (1993). *Theoretical, Methodological and Validation Bases of the Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery*. Reitan Neuropsychology Laboratory.

Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique.(Les problems.). *Archives de Psychologie*.

Ringman, J. M., Younkin, S. G., Pratico, D., Seltzer, W., Cole, G. M., Geschwind, D. H., ... & Cummings, J. L. (2008). Biochemical markers in persons with preclinical familial Alzheimer disease. *Neurology*, 71(2), 85-92.

Ritchie, K., Artero, S., & Touchon, J. (2001). Classification criteria for mild cognitive impairment. A population-based validation study. *Neurology*, 56(1), 37-42.

Robert, P. H., Berr, C., Volteau, M., Bertogliati, C., Benoit, M., Sarazin, M., & Dubois, B. (2006). Apathy in patients with mild cognitive impairment and the risk of developing dementia of Alzheimer's disease: a one-year follow-up study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 108(8), 733-736.

Rodriguez, R., Lopera, F., Alvarez, A., Fernandez, Y., Galan, L., Quiroz, Y., & Bobes, M. A. (2014). Spectral analysis of EEG in familial Alzheimer's disease with E280A presenilin-1 mutation gene. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2014. doi.org/10.1155/2014/180741.

Romero-Vanegas, S. J., Valencia-Marín, C. M., Aguirre-Acevedo, D. C., Buschke, H., & Lopera, F. (2010). Alteraciones de la memoria episódica verbal en fases preclínica y temprana de la enfermedad de Alzheimer familiar precoz por mutación E280A en PS1. *Acta Neurológica Colombiana*, 26(4).

Roselli D, Ardila A, Pradilla G. (2000). The Mini-Mental State Examination as a selected diagnostic test for dementia: a Colombian population study. *Revista Neurología*, 30, 428–432.

Roselli M, Moreno S, Ardila A, Lopera F (2000). Familial Alzheimer's Disease associated with E280A preseniline 1 mutation: A longitudinal study. *Journal Clinical Experimental Neuropsychology*, 22(4),483-495.

Roselli, M., & Ardila, A. (1991). Effects of age, education, and gender on the Rey-Osterrieth Complex Figure. *The Clinical Neuropsychologist*, 5(4), 370-376.

Salas, J. R. B., Ardila, A. A., Rosselli, M., Ramírez, M., Vásquez, H., Moreno, F., & de Coronado, A. (1994). Neuropsicología del envejecimiento. *Suma Psicológica*, 1(1), 1-11.

Salthouse, T. A. (1991). *Theoretical perspective on cognitive aging*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Salthouse, T. A. (1994). The nature of the influence of speed on adult age differences in cognition. *Developmental Psychology*, 30(2), 240-259.

Savva GM, Brayne C. (2010). Epidemiología y repercusión de la demencia. In: Weiner MF, Lipton AM, editores. Manual de Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Madrid: Editorial Panamericana; p. 17-21.

Schuster, L., Essig, M., & Schröder, J. (2011). Normal aging and imaging correlations. *Der Radiologe*, 51(4), 266-272. doi: 10.1007/s00117-010-2093-7.

Sebastian, M. V., Menor, J., & Elosua, M. R. (2006). Attentional dysfunction of the central executive in AD: Evidence from dual task and perseveration errors. *Cortex*, 42(7), 1015-1020. doi:10.1016/S0010-9452(08)70207-7.

Setó-Salvia, N., & Clarimón, J. (2010). Genética en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, 50(6), 360-364.

Smith, E. E., & Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 283(5408), 1657-1661.

Smith, E., Jonides, J., Koeppe, R., Awh, E., Schumacher, E. H., & Minoshima, S. (1995). Spatial versus object working memory: PET investigations. *Cognitive Neuroscience, Journal of*, 7(3), 337-356.

Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M. & Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 280-292.

Spinnler, H., Sala, S. D., Bandera, R., & Baddeley, A. (1988). Dementia, ageing, and the structure of human memory. *Cognitive Neuropsychology*, 5(2), 193-211.

Stoltzfus, ER, Hasher L., Zacks, RT., Ulivi, HS., Goldstein, D. (1993) Investigations of Inhibition and Interference in younger and other adults. *Journal of Gerontology*, 48:179-188.

Storandt, M., Grant, E. A., Miller, J. P., & Morris, J. C. (2006). Longitudinal course and neuropathologic outcomes in original vs revised MCI and in pre-MCI. *Neurology*, 67(3), 467-473.

Sumerall, S. W., Timmons, P. L., James, A. L., Ewing, M. J., & Oehlert, M. E. (1997). Expanded norms for the controlled oral word association test. *Journal of clinical Psychology*, 53(5), 517-521.

Swainson, R., Hodges, J. R., Galton, C. J., Semple, J., Michael, A., Dunn, B. D., ... & Sahakian, B. J. (2001). Early detection and differential diagnosis of Alzheimer's disease and

depression with neuropsychological tasks. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 12(4), 265-280.

Tirado, V., Muñoz, C., Aguirre, C., Pineda, D. A., & Lopera, F. (2004). Desempeño de portadores y no portadores de la mutación E280A para la enfermedad de Alzheimer familiar en una prueba de denominación. *Revista de Neurología*, 39(4), 322-326.

Tombaugh, T. N., & McIntyre, N. J. (1992). The mini-mental state examination: a comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40(9), 922-935.

Twamley, E. W., Ropacki, S. A. L., & Bondi, M. W. (2006). Neuropsychological and neuroimaging changes in preclinical Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12(05), 707-735.

United Nations. Dept. of Economic. (2002). *World population ageing, 1950-2050* (No. 207). New York: United Nations.

Vallar, G. & Shallice, T. (1990). *Neuropsychological impairments of short-term memory*. Cambridge: Cambridge University Press.

Valls-Pedret, C., Molinuevo, J. L., & Rami, L. (2010). Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase prodrómica y preclínica. *Revista de Neurología*, 51(8), 471-480.

Verhaeghen, Paul; Steitz, David W.; Sliwinski, Martin J.; Cerella, John (2003) Aging and dual-task performance: A meta-analysis. *Psychology and Aging*, 18(3), 443-460.<http://dx.doi.org/10.1037/0882-7974.18.3.443>.

Villegas Lanau, C. (2006). *Papel de la mutación E280A en la patogenia de la Enfermedad de Alzheimer*. Tesis de Doctorado. Universidad de Antioquia. Medellín-Colombia.

Wager, T. D., & Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 3(4), 255-274.

Ward, T., Ridgeway, V., & Nimmo-Smith, I. (1994). *The test of everyday attention: TEA*. Bury St. Edmunds, UK: Thames Valley Test Company.

Wechsler, D. (1945). A standardized memory scale for clinical use. *The Journal of Psychology*, 19(1), 87-95. doi:10.1080/00223980.1945.9917223.

Wechsler, D. (1981). *Wechsler adult intelligence scale-revised*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.

Wechsler, D. (1997). *WAIS-III administration and scoring manual*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.

Welsh, K., Butters, N., Hughes, J., Mohs, R., & Heyman, A. (1991). Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Archives of Neurology*, 48(3), 278-281.

Wicklund, A. H., Johnson, N., Rademaker, A., Weitner, B. B., & Weintraub, S. (2007). Profiles of decline in activities of daily living in non-Alzheimer dementia. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 21(1), 8-13.

Wimo, A., Jonsson, L., & Winblad, B. (2006). An estimate of the worldwide prevalence and direct costs of dementia in 2003. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21(3), 175-181.

World Alzheimer's Report. (2009). *Alzheimer's Disease International, 2009*. London, Recuperado de <https://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport.pdf>.

World Alzheimer's Report. (2010). The global economic impact of dementia. Alzheimer's Disease International. London, Recuperado de http://www.alz.org/documents/national/world_alzheimer_report_2010.pdf.

Wright, R. E. (1981). Aging, divided attention, and processing capacity. *Journal of Gerontology*, 36(5), 605-614.

Yesavage, J.A. (1988). Geriatric depression scale. *Psychopharmacology Bulletin*, 24, 709-711.

Zou, K. H., O'Malley, A. J., & Mauri, L. (2007). Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models. *Circulation*, 115(5), 654-657.

VII. ANEXOS

Anexo 1. Protocolo Neuropsicológico

Anexo 2. Protocolo Tarea Dual -Tracking

Anexo 3. Protocolo Visual Pattern Test – VPT

Anexo 4. Protocolo WAIS

Anexo 5. Consentimiento Informado

Anexo 6. Artículo: Dual task abilities as a possible preclinical marker of Alzheimer's disease in carriers of the E280A presenilin-1 mutation. MacPherson, S. E., Parra, M. A., Moreno, S., Lopera, F., & Della Sala, S. (2012). *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18(02), 234-241.

Anexo 7. Artículo: Dual Memory Task Impairment in E280A Presenilin-1 Mutation Carriers. MacPherson, S. E., Parra, M.A., Moreno, S., Lopera, F. & Della Sala, S. (2015). *Journal of Alzheimer's Disease* 44 (2015) 481–492

Anexo 8. AAICAD- 2011 Poster

Anexo 9. AAICAD 2011 - ABSTRACT PUBLICACION

ANEXOS



PROTOCOLO DE EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

Grupo de Neurociencias de Antioquia

Nombre: _____ C.C. _____
Edad: _____ F. Nacimiento: D: _____ M: _____ A: _____ Lugar: _____
Estado Civil: _____ N. hijos: _____ Escolaridad: _____
Ocupación: _____ Lateralidad: _____ AF(z): _____
Dirección: _____ Teléfono: _____
Nombre del responsable del paciente: _____
Relación con el paciente: _____ Teléfono: _____
Genealogía: _____ Fecha de evaluación: D: _____ M: _____ A: _____
Evaluador: _____

EXAMEN DEL ESTADO MENTAL

I. Orientación y tiempo

A.	En qué año estamos ?	0	1
B.	En qué mes estamos ?	0	1
C.	Qué día de la semana es hoy?	0	1
D.	Qué fecha es hoy?	0	1
E.	Estamos por la mañana, por la tarde o por la noche?	0	1
TOTAL/5		_____	_____

II. Orientación y lugar

A.	En qué barrio estamos?	0	1
B.	Cómo se llama esta ciudad?	0	1
C.	En qué país vivimos ?	0	1
D.	Cómo se llama este departamento?	0	1
E.	Qué sitio es este?	0	1
TOTAL/5		_____	_____

III. Memoria de fijación

Nombre tres objetos (**MESA, SILLA, LAPIZ**). Si el paciente repite estos nombres en el primer ensayo, en orden y completos, el puntaje es de tres.

0 1 2 3

IV. Atención y cálculo

Pregunte al paciente: “si tiene \$18 y debe pagar \$3 por una naranja, cuánto le queda?” luego se pide que reste \$3 por cinco veces consecutivas. Puntaje de uno por cada cálculo correcto 15-12-9-6-3

→ *Página siguiente*

V. Memoria de evocación

Pregunte por los tres objetos repetidos en la prueba de memoria de fijación. Puntaje de uno por cada objeto evocado en orden correcto.

0 1 2 3

VI. Lenguaje

- | | | | | |
|----|--|---|---|---|
| A. | Puntaje de uno por cada objeto nominado(reloj, papel) | 0 | 1 | 2 |
| B. | Puntaje de uno si repite bien la frase “ El hombre camina por la calle ” | | 0 | 1 |
| C. | Ejecute la siguiente orden: “ <u>TOME ESTE PAPEL CON SU MANO DERECHA, DOBLELO POR LA MITAD Y COLÓQUELO EN EL SUELO.</u> ” | 0 | 1 | 2 |
| D. | Muestre al paciente una frase escrita que diga “ CIERRE LOS OJOS ” y dígame que realice la acción. Si no es capaz, déle la orden verbalmente. | | 0 | 1 |
| E. | Pida al paciente que escriba una frase o que la diga si no sabe escribir. Puntaje de uno si la frase es lógica (con sujeto y verbo). | | 0 | 1 |
| F. | Pídale al paciente que dibuje una casa. | | 0 | 1 |

TOTAL/30 _____

FLUIDEZ VERBAL (Animales)

0-15	_____	_____	_____	_____
	_____	_____	_____	_____
	_____	_____	_____	_____
16-30	_____	_____	_____	_____
	_____	_____	_____	_____
	_____	_____	_____	_____
31-45	_____	_____	_____	_____
	_____	_____	_____	_____
	_____	_____	_____	_____
46-60	_____	_____	_____	_____
	_____	_____	_____	_____
	_____	_____	_____	_____
Total	0-15:_____	16-30:_____	31-45:_____	46-60:_____
TOTAL: _____				

DENOMINACIÓN (Test de Boston)

(ALTA)	RESPUESTA	INCORRECTA	CORRECTA
Árbol	_____	0	1
Cama	_____	0	1
Silbato(pito)	_____	0	1
Flor	_____	0	1
Casa	_____	0	1
(MEDIA)			
Canoa(barca)	_____	0	1
Cepillo de dientes	_____	0	1
Volcán	_____	0	1
Máscara(careta, antifaz)	_____	0	1
Camello(dromedario)	_____	0	1
(BAJA)			
Armónica(dulzaina, música)	_____	0	1
Pinzas	_____	0	1
Hamaca	_____	0	1
Embudo	_____	0	1

Dominó _____ 0 1

Puntaje: Alta: _____ Media: _____ Baja: _____ **TOTAL/15:** _____

MEMORIA DE UNA LISTA DE PALABRAS

No puede leer	Intento 1	Intento 2	Intento 3
<input type="checkbox"/>	Mantequilla _____	Billete _____	Reina _____
<input type="checkbox"/>	Brazo _____	Cabaña _____	Hierba _____
<input type="checkbox"/>	Playa _____	Mantequilla _____	Brazo _____
<input type="checkbox"/>	Carta _____	Playa _____	Cabaña _____
<input type="checkbox"/>	Reina _____	Motor _____	Poste _____
<input type="checkbox"/>	Cabaña _____	Brazo _____	Playa _____
<input type="checkbox"/>	Poste _____	Reina _____	Mantequilla _____
<input type="checkbox"/>	Billete _____	Carta _____	Motor _____
<input type="checkbox"/>	Hierba _____	Poste _____	Billete _____
<input type="checkbox"/>	Motor _____	Hierba _____	Carta _____
TOTALES	_____	_____	_____

Intrusiones	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
	_____	_____	_____

Total intrusiones _____

TOTAL EVOCACION: _____

TOTAL INTRUSIONES: _____

TIPO DE INTRUSIONES

Memoria de una lista de palabras

Contaminación: _____

Semántica: _____

Fonológica: _____

No relacionada: _____

Perseverativa: _____

Total: _____

TIPO DE ERRORES EN DENOMINACIÓN (Test de Boston)

No respuesta _____

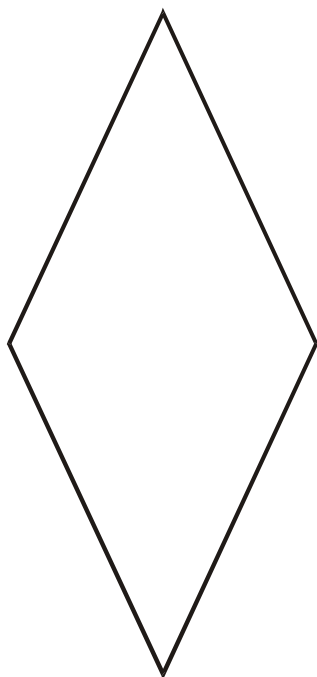
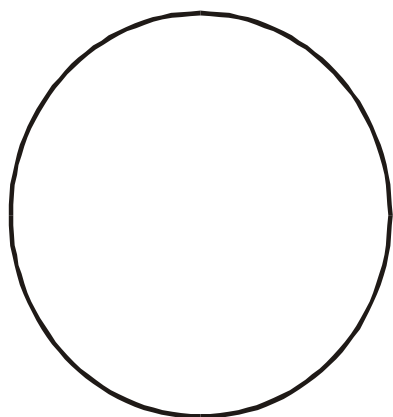
Errores visuales _____

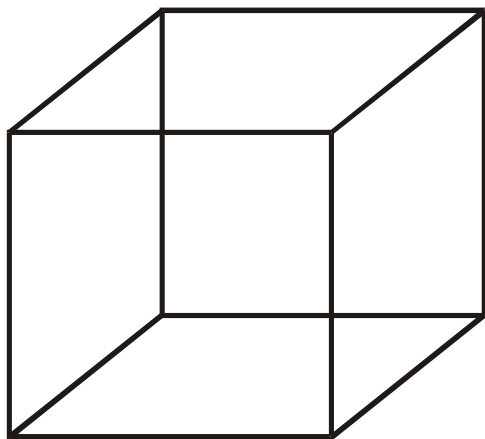
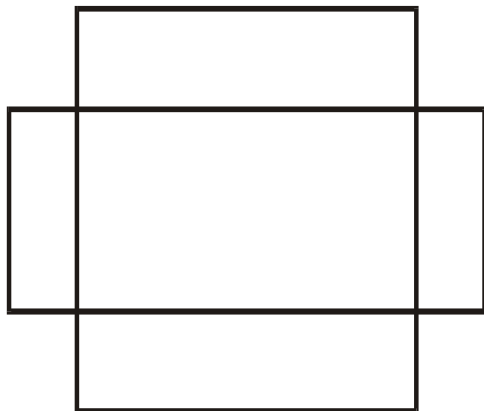
Semántica _____

No relacionada: _____

Total: _____

PRAXIAS CONSTRUCCIONALES





Recuerdo de lista de palabras

Reconocimiento de Lista de palabras

SI	NO	SI	NO
----	----	----	----

Mantequilla	_____	Iglesia		1	Reina*	1	
Brazo	_____	Café		1	Cabaña*	1	
Playa	_____	Mantequilla*	1		Zapatilla		1
Carta	_____	Dólar		1	Poste*	1	
Reina	_____	Brazo*	1		Pueblo		1
Cabaña	_____	Playa*	1		Cuerda		1
Poste	_____	Cinco		1	Billete*	1	
Billete	_____	Carta*	1		Tropa		1
Hierba	_____	Hotel		1	Hierba*	1	
Motor	_____	Ventana		1	Motor*	1	

TOTAL/10 _____

Intrusiones:

Correctos SI: _____

Correctos NO: _____

TOTAL CORRECTAS(SI+NO – 10): _____

PRAXIAS CONSTRUCTIVAS

Circulo

- círculo cerrado(3mm)
- Forma circular

Copia

0 1
0 1

Evocación

0 1
0 1

Total/2

Rombo

- Dibuja 4 lados
- Cuatro ángulos cerrados(3mm.)
- Lados aproximadamente iguales

0 1
0 1
0 1

0 1
0 1
0 1

Total/3

Rectángulos

- Las dos figuras tienen cuatro lados
- La superposición es similar al modelo

0 1
0 1

0 1
0 1

Total/2

Cubo

- Figura tridimensional
- Cara frontal correctamente orientada
- Líneas internas correctamente dibujadas
- Los lados opuestos son paralelos (10° aprox)

0 1
0 1
0 1
0 1

0 1
0 1
0 1
0 1

Total/4

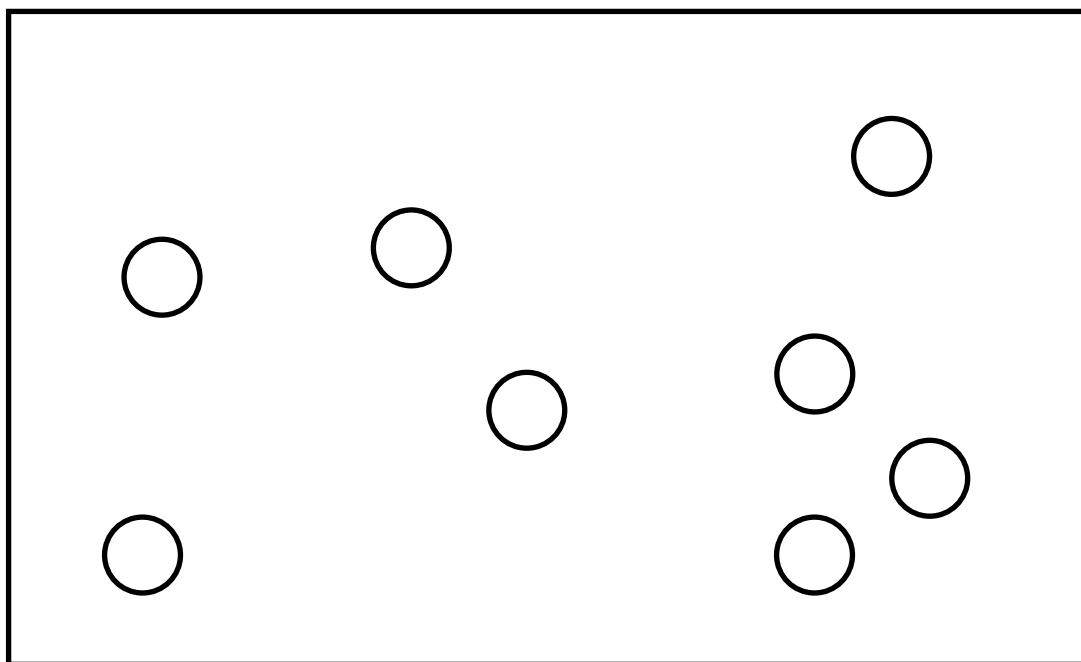
TOTALES/11

EVOCACIÓN PRAXIAS CONSTRUCCIONALES

TRAIL MAKING TEST (T.M.T.)

PARTE A

EJEMPLO



Calificación TMT A

Tiempo: _____

Aciertos: _____

Errores: _____

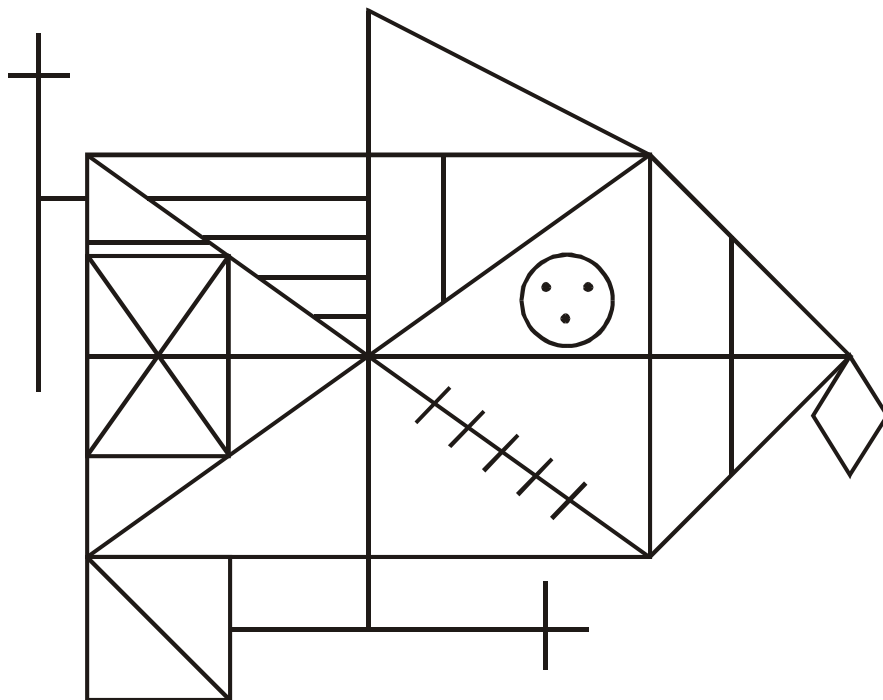
FIGURA COMPLEJA DE REY-OSTERRIETH

Tiempo: _____

Orden: 1. 2. 3.

Puntaje: _____

Tipo: _____



EVOCACIÓN FIGURA COMPLEJA DE REY-OSTERRIETH

Tiempo: _____ Orden: 1. 2. 3. Puntaje _____ Tipo: _____

Porcentaje retenido: $\left(\frac{\text{Puntaje evocación}}{\text{Puntaje en copia}} \right) \times 100 = \underline{\hspace{2cm}}$

CALIFICACIÓN: FIGURA COMPLEJA DE REY-OSTERRIETH

Detalles:	COPIA	DIFERIDA
1. Cruz exterior contigua al rectángulo grande.....	_____	_____
2. Rectángulo grande, armazón de la figura.....	_____	_____
3. Cruz formada por las diagonales del rectángulo grande.....	_____	_____
4. Mediana horizontal del rectángulo grande.....	_____	_____
5. Mediana vertical del rectángulo grande.....	_____	_____
6. Pequeño rectángulo interior a 2.....	_____	_____
7. Pequeño segmento sobre elemento 6.....	_____	_____
8. Cuatro líneas paralelas dentro de 2.....	_____	_____
9. Triángulo rectángulo superior sobre 2.....	_____	_____
10. Pequeña perpendicular al lado superior de 2.....	_____	_____
11. Círculo con tres puntos inscritos.....	_____	_____
12. Cinco líneas paralelas entre sí.....	_____	_____
13. Triángulo isósceles.....	_____	_____
14. Pequeño rombo situado en el vértice del triángulo 13.....	_____	_____
15. Segmento situado en el triángulo 13.....	_____	_____
16. Prolongación de la mediana horizontal.....	_____	_____
17. Cruz de la parte inferior.....	_____	_____
18. Cuadrado situado en el extremo inferior izquierdo de 2	_____	_____
PUNTAJE TOTAL	_____	_____

POR CADA UNIDAD:

Correcta:	Deformada o incompleta pero reconocible:	Irreconocible o ausente:
Bien situada: 2 puntos	Bien situada: 1 punto	0 puntos
Mal situada: 1 punto	Mal situada: 1/2 punto	

FLUIDEZ VERBAL (Fonológica)

F					A					S				
1.	_____	1.	_____	1.	_____									
2.	_____	2.	_____	2.	_____									
3.	_____	3.	_____	3.	_____									
4.	_____	4.	_____	4.	_____									
5.	_____	5.	_____	5.	_____									
6.	_____	6.	_____	6.	_____									
7.	_____	7.	_____	7.	_____									
8.	_____	8.	_____	8.	_____									
9.	_____	9.	_____	9.	_____									
10.	_____	10.	_____	10.	_____									
11.	_____	11.	_____	11.	_____									
12.	_____	12.	_____	12.	_____									
13.	_____	13.	_____	13.	_____									
14.	_____	14.	_____	14.	_____									
15.	_____	15.	_____	15.	_____									
16.	_____	16.	_____	16.	_____									
17.	_____	17.	_____	17.	_____									
18.	_____	18.	_____	18.	_____									
19.	_____	19.	_____	19.	_____									
20.	_____	20.	_____	20.	_____									

Pérdida de categoría:	_____	_____	_____
Perseveraciones:	_____	_____	_____
Incorrectas:	_____	_____	_____
Total Correctas:	_____	_____	_____

PRUEBA DE CLASIFICACIÓN DE WISCONSIN (Versión Abreviada)

C F N C F N

1. C F N O	9. C F N O	17. C F N O	25. C F N O	33. C F N O	41. C F N O
2. C F N O	10. C F N O	18. C F N O	26. C F N O	34. C F N O	42. C F N O
3. C F N O	11. C F N O	19. C F N O	27. C F N O	35. C F N O	43. C F N O
4. C F N O	12. C F N O	20. C F N O	28. C F N O	36. C F N O	44. C F N O
5. C F N O	13. C F N O	21. C F N O	29. C F N O	37. C F N O	45. C F N O
6. C F N O	14. C F N O	22. C F N O	30. C F N O	38. C F N O	46. C F N O
7. C F N O	15. C F N O	23. C F N O	31. C F N O	39. C F N O	47. C F N O
8. C F N O	16. C F N O	24. C F N O	32. C F N O	40. C F N O	48. C F N O

Aciertos:	_____	I. C. Inicial	_____
Errores:	_____	Respuestas del nivel conceptual	_____
Categorías:	_____	% de conceptualización	_____

Respuestas perseverativas:	_____	Fallas para mantener el principio	_____
% de respuestas perseverativas	_____	Total ensayos/48	_____

ESCALA DE TRASTORNOS DE MEMORIA

0: Nunca 1: Rara vez 2: A veces 3: Casi siempre

	QF				QP			
1. Tiene dificultad para recordar eventos de la actualidad reciente?	0	1	2	3	0	1	2	3
2. Tiene dificultad para seguir una película, programa de TV o libro?	0	1	2	3	0	1	2	3
3. Le ha sucedido por ej, que entre a una habitación y olvide lo que iba a buscar?	0	1	2	3	0	1	2	3
4. Olvida hacer cosas importantes que había previsto o debía hacer ? ej, pagar una factura, cumplir una cita o invitación, etc).	0	1	2	3	0	1	2	3
5. Tiene dificultad para recordar números de teléfonos conocidos?	0	1	2	3	0	1	2	3
6. Olvida con frecuencia el nombre o apellido de personas conocidas?	0	1	2	3	0	1	2	3
7. Se ha perdido en lugares familiares?	0	1	2	3	0	1	2	3
8. Tiene dificultad para encontrar objetos colocados en los lugares habituales?	0	1	2	3	0	1	2	3
9. Le ha sucedido que olvide cosas como apagar la estufa, cerrar con llave, etc?	0	1	2	3	0	1	2	3
10. Repite varias veces lo mismo, porque olvida haberlo dicho?	0	1	2	3	0	1	2	3
11. Tiene dificultad para nombrar de personas o lugares?	0	1	2	3	0	1	2	3
12. Tiene dificultad para aprender cosas nuevas?	0	1	2	3	0	1	2	3
13. Necesita anotar todo?	0	1	2	3	0	1	2	3
14. Se le pierden las cosas porque no recuerda donde las dejó.	0	1	2	3	0	1	2	3
15. Olvida inmediatamente lo que le acaban de decir?	0	1	2	3	0	1	2	3

TOTAL (punto de corte 19) QF QP

Nombre del informante y relación con el paciente: _____

ESCALA DE DEPRESIÓN -YESAVAGE-

1. Está Ud básicamente satisfecho con su vida?	SI	NO
2. Ha disminuido o abandonado muchos de sus intereses y actividades previas?	SI	NO
3. Siente Ud. que su vida está vacía?	SI	NO
4. Se siente Ud aburrido frecuentemente?	SI	NO
5. La mayoría del tiempo está Ud. de buen ánimo?	SI	NO
6. Está preocupado o teme que algo malo le pueda pasar?	SI	NO
7. Se siente feliz la mayor parte del tiempo?	SI	NO
8. Se siente con frecuencia desamparado, que no vale nada o desvalido?	SI	NO
9. Prefiere quedarse en casa en vez de salir a hacer cosas nuevas?	SI	NO
10. Siente que tiene más problemas con su memoria que otras personas de su edad?	SI	NO
11 .Cree Ud que es maravilloso estar vivo?	SI	NO
12. Se siente inútil?	SI	NO
13. Se siente Ud lleno de energía?	SI	NO
14. Se siente sin esperanza ante su condición actual?	SI	NO
15 Cree Ud que las otras personas están, en general, mejor que Ud.?	SI	NO

TOTAL/15 _____

FUNCTIONAL ASSESSMENT SATAGING (FAST)

1.	Ninguna dificultad, ni objetiva, ni subjetiva
2.	Se queja de que envolata los objetos. Ya no encuentra las cosas tan bien como hace 5-10 años.
3.	Dificultades en el rendimiento laboral evidente para sus compañeros. Dificultad en actividades complejas.
4.	Dificultad para realizar actividades instrumentales complejas de la vida cotidiana
5.	Requiere ayuda para seleccionar sus prendas de vestir de acuerdo al tiempo, día u ocasión.
6.	Requiere ayuda para vestirse. Apraxia del vestir
7.	Dificultad para bañarse bien solo.
8.	Dificultades en la mecánica del aseo personal.
9.	Incontinencia urinaria.
10.	Incontinencia fecal.
11.	Lenguaje limitado a unas 6-7 palabras inteligibles o menos en el curso de un día o en el curso de una entrevista intensiva.
12.	Habla limitada al uso de una sola palabra inteligible en el transcurso del día o el curso de una entrevista larga.
13.	Pierde habilidad ambulatoria.
14.	Dificultad para mantenerse sentado sin apoyo.
15.	Pierde la sonrisa
16.	No puede sostener la cabeza independientemente.

ESCALA GLOBAL DE DETERIORO (EDG)

1.	Normal	No demente.
2.	Olvido	Olvido subjetivo pero el examen es normal.
3.	Confusión	Dificultades en el trabajo, al hablar o al viajar a áreas que no le son familiares.
4.	Confusión Tardía	Disminución de la capacidad para viajar, contar o recordar sucesos actuales.
5.	Demencia temprana	Necesita ayuda para escoger el vestuario.
		Desorientación en tiempo o lugar.
		Olvida fácilmente el nombre de los nietos.
6.	Demencia intermedia	Necesita supervisión para comer y asearse.
		Puede presentar incontinencia.
		Desorientación en tiempo, lugar y/o persona.
7.	Demencia tardía	Incontinencia.
		Pérdida severa del habla.
		Rigidez motora.

ESCALA DE BARTHEL DE AVD Y ALIMENTACION

ALIMENTACION	10.	Independiente.
	5.	Necesita ayuda.
	0.	Dependiente.
ASEO PERSONAL	5.	Independiente.
	0.	Dependiente.
VESTIRSE	10.	Independiente.
	5.	Necesita ayuda.
	0.	Es dependiente
ARREGLARSE	5.	Independiente.
	0.	Dependiente.
DEPOSICION	10.	Continente ningún accidente.
	5.	Accidente ocasional.
	0.	Incontinente
MICCION	10.	Continente ningún accidente.
	5.	Accidente ocasional.
	0.	Incontinente

TOTAL/50 _____

INDICE DE KATZ

Bañarse	0	1
Vestirse	0	1
Ir al servicio	0	1
Desplazarse/caminar	0	1
Continencia	0	1
Alimentarse/Comer	0	1

TOTAL/6 _____

ESCALA DE LAWTON Y BRODY

CAPACIDAD DE USAR EL TELEFONO	1	Uso normal
	1	Marca sólo números conocidos
	1	Contesta pero no marca
	0	No lo usa
COMPRAS	1	Independiente
	0	Solo pequeños encargos
	0	Necesita compañía para cualquier compra
	0	Incapaz de salir a comprar
COCINA	1	Normal
	0	Prepara bien si le dan los ingredientes
	0	Calienta y sirve lo preparado
	0	Necesita que le preparen y le sirvan
CUIDADOS DE LA CASA	1	Normal
	1	Realiza tareas ligeras como lavar loza o tender cama
	1	Realiza tareas ligeras pero no mantiene la casa limpia
	1	Necesita ayuda en todas las tareas domésticas
	0	No participa en el mantenimiento de la casa
LAVADO DE ROPA	1	Independiente
	1	Lava solo pequeñas piezas
	0	Le lavan la ropa
TRANSPORTE	1	Independiente
	1	Pide taxi pero no usa transporte público
	1	Usa transporte público acompañado
	0	Usa taxi o automóvil con ayuda de otros
	0	No usa ningún transporte
CAPACIDAD DE MANEJAR MEDICACION	1	Independiente
	0	Lo hace si le separan las medicinas
	0	No maneja su propia medicación
CAPACIDAD DE MANEJAR EL DINERO	1	Independiente
	1	Necesita ayuda
	0	No lo hace

TOTAL/8 _____

PROTOCOLO TAREA DUAL VERSION LAPIZ Y PAPEL

Nombre y apellidos _____
 Código de Fichero _____ Tipo de paciente _____
 Edad de inicio _____ Edad actual _____
 Fecha de nacimiento _____
 Sexo _____ Lateralidad _____
 Años de educación _____ Nivel de Educación _____
 Ocupación _____ Si es jubilado, edad de jubilación _____
 Fecha: D ____ M ____ A ____

1. PARES ASOCIADOS (Escala de Memoria de Wechsler)

Pares Asociados

Instrucción: “Voy a leerle una lista de palabras, dos a la vez. Escuche cuidadosamente, porque cuando yo termine, espero que usted recuerde las palabras que van juntas. Por ejm, si las palabras eran este-oeste, oro-plata, luego de que yo diga ESTE esperaría que usted respondiera OESTE y cuando yo diga ORO usted por supuesto respondiera PLATA. Comprendido ?”

Primera Presentación

Metal-Hierro
 Bebé-Llora
 Accidente-Oscuridad
 Norte-Sur
 Colegio-Mercado
 Rosa-Flor
 Arriba-Abajo
 Obedecer-Centímetro
 Fruta-Manzana
 Repollo-Lápiz

Segunda Presentación

Rosa-Flor
 Obedecer-Centímetro
 Norte-sur
 Repollo-Lápiz
 Arriba-Abajo
 Fruta-Manzana
 Colegio-Mercado
 Metal-Hierro
 Accidente-Oscuridad
 Bebé-Llora

Tercera Presentación

Bebé-Llora
 Obedecer-Centímetro
 Norte-Sur
 Colegio-Mercado
 Rosa-Flor
 Repollo-Lápiz
 Arriba-Abajo
 Fruta-Manzana
 Accidente-Oscuridad
 Metal-Hierro

Primer Ensayo			Segundo Ensayo			Tercer Ensayo		
	Fácil (A)	Difícil (B)		Fácil (A)	Difícil (B)		Fácil (A)	Difícil (B)
Norte _____			Repollo _____			Obedecer _____		
Fruta _____			Bebé _____			Fruta _____		
Obedecer _____			Metal _____			Bebé _____		
Rosa _____			Colegio _____			Metal _____		
Bebé _____			Arriba _____			Accidente _____		
Arriba _____			Rosa _____			Colegio _____		
Repollo _____			Obedecer _____			Rosa _____		
Metal _____			Fruta _____			Norte _____		
Colegio _____			Accidente _____			Repollo _____		
Accidente _____			Norte _____			Arriba _____		
TOTAL _____			TOTAL _____			TOTAL _____		

Puntaje Total : A/2 + B= _____ /21

2. DIGIT SPAN

Digito-Span=_____

Instrucciones: Ver-computador

Lista	Resultados (√ or x)
Para Span = 2	
8 5	
7 2	
1 3	
Para Span = 3	
6 4 3	
9 7 2	
1 8 5	
Para Span = 4	
2 4 9 3	
4 7 9 6	
3 8 1 5	
Para Span = 5	
8 1 5 3 9	
6 4 7 1 5	
3 7 2 9 8	
Para Span = 6	
4 9 8 7 5 1	
7 5 3 2 6 4	
3 4 7 9 2 8	
Para Span = 7	
8 5 4 1 6 9 3	
9 1 8 2 5 3 7	
2 3 6 4 8 7 5	
Para Span = 8	
1 5 7 9 3 8 2 6	
9 2 6 5 7 4 8 3	
5 1 3 9 2 7 8 4	
Para Span = 9	
2 5 4 7 6 1 8 3 9	
6 3 2 5 4 9 1 7 8	
4 7 3 2 1 6 8 9 5	
Para Span = 10	
4 9 8 2 1 7 6 4 5 3	
5 7 3 1 2 9 8 2 4 6	
8 1 8 2 3 9 7 4 6 5	

*** PARA PARAR EL PROGRAMA DE COMPUTADORA, PRESIONAR CONTROL-ALT-SHIFT AL MISMO TIEMPO. Después destacar el archivo del programa y hacer doble click al FINAL de la TAREA**

3. RECUERDO DE DIGITOS TAREA SOLA

Digito-Span=_____

Instrucción: “Ahora usted va a oír nuevamente una lista de números, quiero que me los repita en voz alta en el mismo orden en que los escucha”. Listo....comenzamos. Tiempo: 90 segundos

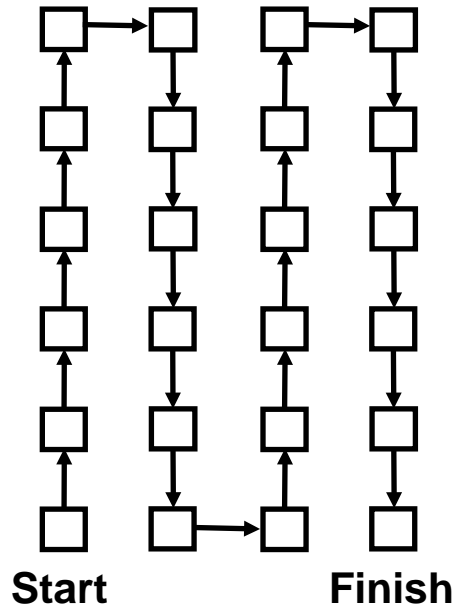
Lista	1 st	2 nd	3 rd	4 th	5 th	6 th	7 th	8 th	9 th	10 th	Rp correctos (A)	Span (B)
1	1	5	8	7	3	6	2	9	5	4		
Respuesta												
2	3	7	9	8	1	4	6	1	2	5		
Respuesta												
3	6	9	3	1	4	7	5	9	8	2		
Respuesta												
4	2	4	3	8	7	1	9	4	2	3		
Respuesta												
5	2	1	5	3	8	6	4	7	9	6		
Respuesta												
6	7	9	6	3	1	4	2	8	3	5		
Respuesta												
7	8	1	6	3	9	5	7	4	2	1		
Respuesta												
8	1	7	3	2	9	3	6	4	8	5		
Respuesta												
9	9	6	1	2	5	3	8	2	7	4		
Respuesta												
10	8	7	1	3	9	4	6	5	7	2		
Respuesta												
11	3	2	1	9	5	4	3	6	8	7		
Respuesta												
12	4	7	2	4	5	8	1	9	3	6		
Respuesta												
13	8	4	5	1	6	2	3	4	9	7		
Respuesta												
14	6	2	7	1	3	8	5	2	9	4		
Respuesta												
15	8	3	9	1	6	2	7	6	5	4		
Respuesta												

*Total Números de Dígitos Correctos (A) = _____ *Total Números de Posible Dígitos Correctos (B) = Total números de secuencias multiplicadas por dígito span = _____ Puntaje exacto = [Total números de Dígitos correctos (A) divididos por el total de números de posibles dígitos correctos (B)] multiplicado por 100 = _____ %

4. TRACKING TAREA SOLA

Instrucciones: “ Ahora le voy a mostrar estos cuadrados (señale), quiero que ponga una cruz en cada cuadrado una seguida de la otra, lo más rápidamente posible que usted pueda”. Listo..... comenzamos . Mostrar con el lápiz donde inicia la prueba. Tiempo: 90 segundos

Práctica



Puntaje Tracking (Tarea sola) = _____ Cuadrados omitidos(Tarea sola)=_____

5. RECUERDO DEL DIGITO/ TRACKING (TAREA DUAL)

Digit-Span=_____

*Instrucción: “Ahora vamos a hacer lo mismo que en la tarea anterior, colocar una equis(X) en cada cuadrado, a la vez va a repetir en voz alta una lista de números que va a escuchar”.
Listo....comenzamos. Tiempo 90 segundos.*

List	1 st	2 nd	3 rd	4 th	5 th	6 th	7 th	8 th	9 th	10 th	Rp rrectas (A)	Span (B)
1	9	5	6	1	3	6	1	9	8	2		
Respuesta												
2	7	2	9	1	5	4	8	1	6	3		
Respuesta												
3	5	8	9	7	2	4	5	3	1	4		
Respuesta												
4	9	6	3	8	2	5	4	7	1	8		
Respuesta												
5	2	4	6	3	1	8	7	2	5	4		
Respuesta												
6	5	7	8	7	2	9	4	3	5	2		
Respuesta												
7	1	3	4	8	3	1	2	6	2	9		
Respuesta												
8	8	2	7	5	4	6	1	3	8	9		
Respuesta												
9	1	9	4	2	7	4	8	3	6	2		
Respuesta												
10	3	1	2	6	9	4	8	3	5	2		
Respuesta												
11	2	5	4	9	6	1	9	4	8	2		
Respuesta												
12	3	8	6	4	5	7	5	2	9	6		
Respuesta												
13	7	5	6	3	2	8	5	1	9	1		
Respuesta												
14	9	3	5	9	6	8	2	1	3	7		
Respuesta												
15	5	4	3	6	5	7	3	8	7	3		
Respuesta												

*Total Números correctos de Dígitos (A) = _____ *Total Números de Dígitos posibles Correctos (B) = Total números de secuencias multiplicado por span dígito = _____ *Puntaje exacto = [Total números de dígitos correctos (A) dividido por el total de números de posible dígitos correctos (B)] multiplicado por 100 = _____ %

*Puntaje Tracking (Tarea Dual) = _____ *Cuadrados omitidas (Tarea Dual)=_____

6. RECUERDO DEL DIGITO/TRACKING (RETEST TAREA DUAL)

Digit Span = _____

*Instrucción: “Ahora vamos a realizar lo mismo que hace un momento, colocar una equis(X) en cada cuadrado, pero a la vez va a repetir en voz alta la lista de números que va a escuchar”.
Listo....comenzamos . Tiempo: 90 segundos.*

List	1 st	2 nd	3 rd	4 th	5 th	6 th	7 th	8 th	9 th	10 th	Rp correctas (A)	Span (B)
1	9	5	6	1	3	6	1	9	8	2		
Respuesta												
2	7	2	9	1	5	4	8	1	6	3		
Respuesta												
3	5	8	9	7	2	4	5	3	1	4		
Respuesta												
4	9	6	3	8	2	5	4	7	1	8		
Respuesta												
5	2	4	6	3	1	8	7	2	5	4		
Respuesta												
6	5	7	8	7	2	9	4	3	5	2		
Respuesta												
7	1	3	4	8	3	1	2	6	2	9		
Respuesta												
8	8	2	7	5	4	6	1	3	8	9		
Respuesta												
9	1	9	4	2	7	4	8	3	6	2		
Respuesta												
10	3	1	2	6	9	4	8	3	5	2		
Respuesta												
11	2	5	4	9	6	1	9	4	8	2		
Respuesta												
12	3	8	6	4	5	7	5	2	9	6		
Respuesta												
13	7	5	6	3	2	8	5	1	9	1		
Respuesta												
14	9	3	5	9	6	8	2	1	3	7		
Respuesta												
15	5	4	3	6	5	7	3	8	7	3		
Respuesta												

*Total Números de Dígitos Correctos (A) = _____ *Total Números de Posibles Dígitos Correctos (B) = _____
 *Total números de secuencias multiplicadas por span de dígito = _____ *Puntaje exacto = [Total números de dígitos correctos (A) dividido por el total de posibles números de dígitos correctos (B)] multiplicado por 100 = _____ %
 Puntaje Tracking (Retest Tarea Dual) = _____ *Cuadrados omitidos(Retest Tarea Dual)= _____

7. CURVA DE MEMORIA VERBAL
(Ardila, Roselli, Puente)

Instrucción: "Voy a leerle una lista de 10 palabras. Una vez termine quiero que las recuerde y me las diga" Listocomenzamos

PALABRA	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	10'
DADO											
LUNA											
VASO											
CASA											
LIMA											
FOCO											
NUDO											
PITO											
ROSA											
VELA											
Total											

Span: _____

Volúmen máximo: _____

Ensayos requeridos: _____

Evocacion diferida 10': _____

Fenómenos patológicos _____

TAREA DUAL – VERSION COMPUTADOR

Instrucción: “Ahora le voy a mostrar en esta pantalla del computador (señale) un muñeco, el cual se va a empezar a mover una vez usted ponga este lápiz (muéstrela) sobre él. Quiero que mantenga el lápiz sobre el muñeco por tanto tiempo como sea posible”. Listo.....comenzamos. Velocidad-Tracking=_____

9. TAREA SOLA DIGITOS

Digit Span = _____

Instrucción: “Ahora usted va a oír nuevamente una lista de números quiero que me los repita en voz alta en el mismo orden en que los escucha”. Listo....comenzamos. Tiempo 90 segundos

List	1 st	2 nd	3 rd	4 th	5 th	6 th	7 th	8 th	9 th	10 th	Rp correctas (A)	Span (B)
1	1	5	7	6	3	8	2	9	6	4		
Response												
2	2	3	5	4	8	7	5	9	1	6		
Response												
3	8	5	4	1	6	3	9	2	7	1		
Response												
4	3	4	7	9	2	7	1	6	5	8		
Response												
5	4	9	8	1	5	9	6	3	2	7		
Response												
6	3	7	2	9	8	5	1	4	6	8		
Response												
7	7	1	4	3	6	2	5	9	8	6		
Response												
8	5	4	1	7	2	8	3	6	9	3		
Response												
9	9	6	3	2	1	7	4	5	8	6		
Response												
10	2	8	5	4	7	1	6	3	9	2		
Response												
11	6	2	9	7	8	3	1	7	4	5		
Response												
12	4	7	1	9	5	6	2	1	8	3		
Response												
13	1	6	8	5	3	9	7	2	7	4		
Response												
14	9	1	3	6	4	5	9	7	2	8		
Response												
15	5	8	9	2	1	4	3	6	7	5		
Response												

*Total Números de Dígitos Correctos (A) = _____ *Total Números de Posibles Dígitos Correctos (B) = Total números de secuencias multiplicado por dígito span = _____ *Puntaje exacto = [Total números de dígitos correctos (A) dividido por total número de posible dígitos correctos(B)] multiplicado por 100 = _____ %

DIGIT RECALL DUAL TASK

Velocidad-Tracking=_____

Instrucciones: “Ahora vamos de nuevo a trabajar sobre la pantalla del computador, y como lo hizo anteriormente quiero que mantenga el lápiz sobre el muñeco por tanto tiempo como sea posible, pero a la vez debe repetir en voz alta una lista de números que va a escuchar”. Listo....comenzamos.

List	1 st	2 nd	3 rd	4 th	5 th	6 th	7 th	8 th	9 th	10 th	Rp correctas (A)	Span (B)
1	7	4	6	8	5	1	3	9	2	6		
Response												
2	1	5	2	4	7	2	6	8	3	9		
Response												
3	3	6	7	8	1	4	2	5	9	7		
Response												
4	5	1	2	6	9	3	4	2	7	8		
Response												
5	8	9	2	5	4	6	3	1	5	7		
Response												
6	3	6	4	2	7	8	1	5	9	1		
Response												
7	4	7	3	2	1	4	6	8	9	5		
Response												
8	7	2	5	4	3	5	1	9	6	8		
Response												
9	8	3	6	1	5	9	2	4	7	6		
Response												
10	3	7	1	8	2	3	6	9	5	4		
Response												
11	2	4	9	5	2	1	7	6	3	8		
Response												
12	5	2	1	7	6	4	9	8	3	7		
Response												
13	6	9	8	1	4	2	3	5	7	3		
Response												
14	3	5	2	6	9	1	4	7	2	8		
Response												
15	4	8	7	2	5	3	1	6	9	2		
Response												

*Total Números de Dígitos Correctos (A) = _____ *Total Números de Posibles Dígitos Correctos (B) = Total números de secuencias multiplicado por digito span = _____ *Puntaje exacto = [Total números de dígitos correctos (A) dividido por total número de posible dígitos correctos (B)] multiplicado por 100 = _____ % TRACKING: _____

RETEST DIGIT RECALL DUAL TASK

Velocidad de Tracking = _____

Instrucciones: “Ahora vamos de nuevo a trabajar sobre la pantalla del computador, y como lo hizo anteriormente quiero que mantenga el lápiz sobre el muñeco por tanto tiempo como sea posible, pero a la vez debe repetir en voz alta una lista de números que va a escuchar”. *Listo....comenzamos.*

List	1 st	2 nd	3 rd	4 th	5 th	6 th	7 th	8 th	9 th	10 th	Rp correctas (A)	Span (B)
1	7	4	6	8	5	1	3	9	2	6		
Response												
2	1	5	2	4	7	2	6	8	3	9		
Response												
3	3	6	7	8	1	4	2	5	9	7		
Response												
4	5	1	2	6	9	3	4	2	7	8		
Response												
5	8	9	2	5	4	6	3	1	5	7		
Response												
6	3	6	4	2	7	8	1	5	9	1		
Response												
7	4	7	3	2	1	4	6	8	9	5		
Response												
8	7	2	5	4	3	5	1	9	6	8		
Response												
9	8	3	6	1	5	9	2	4	7	6		
Response												
10	3	7	1	8	2	3	6	9	5	4		
Response												
11	2	4	9	5	2	1	7	6	3	8		
Response												
12	5	2	1	7	6	4	9	8	3	7		
Response												
13	6	9	8	1	4	2	3	5	7	3		
Response												
14	3	5	2	6	9	1	4	7	2	8		
Response												
15	4	8	7	2	5	3	1	6	9	2		
Response												

*Total Números de Dígitos Correctos (A) = _____ *Total Números de Posibles Dígitos Correctos (B) = Total números de secuencias multiplicado por dígito span = _____ *Puntaje exacto = [Total números de dígitos correctos (A) dividido por total número de posible dígitos correctos (B)] multiplicado por 100 = _____% TACKING _____

TABLA DE RESULTADOS PROTOCOLO TAREA DUAL

Nombre _____ Fecha: D ____ M ____ A ____
 Código de fichero _____

PRUEBA	PUNTAJE	
TAREA DUAL 1		
1. Pares Asociados		
Puntaje A/2		
Puntaje B		
Puntaje total/21		
2. Dígito Span		
3. Recuerdo dígitos tarea sola		
Total N. correctos A		
Total N. correctos B X Span		
A/B X 100		
4. Tracking tarea sola		
Puntaje tracking		
Cuadrados omitidos		
5. Recuerdo Dígitos/Tracking(TD)		
Total N. correctos A		
Total N. correctos B X dig span		
A/B X 100		
Puntaje tracking		
Cuadrados omitidos		
6. Retest recuerdo Dígitos/Tracking		
Total N. correctos A		
Total N. correctos B		
Total N. secuencias X dig span		
A/B X 100		
Puntaje tracking		
Cuadrados omitidos		
7. Curva verbal Ardila		
Span		
Volumen máximo		
Ensayos requeridos		
Evocación diferida 10 minutos		
Fenómenos patológicos		
TAREA DUAL 2		
8. Velocidad Tracking		
9. Recuerdo de Dígitos tarea sola		
* <i>DIGITOS</i>		
Total N. correctos A		
Total N. correctos B X Span		
A/B X 100		
11. Recuerdo Dígitos/Tracking(TD)		
* <i>DIGITOS</i>		
Total N. correctos A		
Total N. correctos B X Span		
A/B X 100		
Tracking		
11. Retest Dígitos/Tracking(TD)		
* <i>DIGITOS</i>		

Total N. correctos A		
Total N. correctos B X Span		
A/B X 100		
Tracking		

PROTOCOLO TAREA DUAL - VPT

Nombre _____ Cod _____
 Fecha _____

Sección 1: Determinar el Span Individual

Span *Inmediato* Span *Demorado* Span patrón *Inmediato* Span patrón *Demorado*
Dígitos *Dígitos* *Visual* *Visual*

a) DETERMINANDO SPAN DE DIGITOS INMEDIATO

Digito-Span inmediato _____

Lista	Resultados (√ or x)
Para Span = 2	
8 9	
5 1	
4 7	
Para Span = 3	
2 8 6	
1 4 9	
5 6 9	
Para Span = 4	
8 5 1 9	
1 2 9 4	
6 3 4 9	
Para Span = 5	
1 3 7 4 5	
4 3 9 8 5	
3 1 5 9 7	
Para Span = 6	
7 6 3 2 5 8	
9 3 5 8 6 1	
4 5 2 1 9 6	
Para Span = 7	
3 6 4 2 8 7 5	
7 8 5 2 6 4 3	
2 3 7 6 5 9 1	
Para Span = 8	
4 9 3 2 7 8 1 5	
6 4 7 2 3 9 8 1	
9 5 4 1 6 7 3 2	
Para Span = 9	
9 1 7 5 8 6 4 2 3	
4 7 2 8 2 9 6 3 5	
1 6 7 3 2 9 5 8 4	
Para Span = 10	
8 2 6 1 4 3 5 7 9 4	
6 4 9 8 7 3 1 2 5 8	
3 9 2 3 4 5 1 6 8 7	

b) EXAMINANDO SPAN DE DIGITOS DEMORADO

Digito-Span demorado _____

Lista	Resultados (√ or x)
Para Span = 2	
8 5	
7 2	
1 3	
Para Span = 3	
6 4 3	
9 7 2	
1 8 5	
Para Span = 4	
2 4 9 3	
4 7 9 6	
3 8 1 5	
Para Span = 5	
8 1 5 3 9	
6 4 7 1 5	
3 7 2 9 8	
Para Span = 6	
4 9 8 7 5 1	
7 5 3 2 6 4	
3 4 7 9 2 8	
Para Span = 7	
8 5 4 1 6 9 3	
9 1 8 2 5 3 7	
2 3 6 4 8 7 5	
Para Span = 8	
1 5 7 9 3 8 2 6	
9 2 6 5 7 4 8 3	
5 1 3 9 2 7 8 4	
Para Span = 9	
2 5 4 7 6 1 8 3 9	
6 3 2 5 4 9 1 7 8	
4 7 3 2 1 6 8 9 5	
Para Span = 10	
4 9 8 2 1 7 6 4 5 3	
5 7 3 1 2 9 8 2 4 6	
8 1 8 2 3 9 7 4 6 5	

c) EXAMINANDO SPAN VISUAL INMEDIATO

Span visual inmediato _____

Instrucciones: A los participantes se les presentará una rejilla con celdas en blanco y negro como un tablero de damas por 3 segundos. Luego de 3 segundos se retira el patrón y se le entrega al sujeto la misma rejilla pero en blanco. El sujeto debe marcar con una cruz en las posiciones de cada uno de los cuadrados previamente llenados. No hay límite de tiempo para la respuesta. Para cada nivel de la dificultad, hay 3 patrones. **DETENER** la prueba cuando el sujeto obtenga 3 de 3 patrones del mismo nivel de dificultad errados. El Span visual será el valor medio de los **TRES** patrones anteriores con cuadrados correctamente llenados.

d) EXAMINANDO SPAN VISUAL DEMORADO

Span visual demorado _____

Instrucciones: A los participantes se les presentará una rejilla con celdas en blanco y negro como un tablero de damas por 3 segundos. Luego de 3 segundos se retira el patrón y se esperan 15 segundos. Por favor, no poner la rejilla en blanco frente al sujeto hasta que no hayan transcurrido los 15 segundos. Luego de la demora se le entrega la rejilla en blanco al sujeto y este debe marcar con una cruz en las posiciones de cada uno de los cuadrados previamente llenados. No hay límite de tiempo para la respuesta. Para cada nivel de la dificultad, hay 3 patrones. **DETENER** la prueba cuando el sujeto obtenga 3 de 3 patrones del mismo nivel de dificultad errados. El Span visual será el valor medio de los **TRES** patrones anteriores con cuadrados correctamente llenados.

NOTA: Para la mitad de los sujetos, usa primero la Versión A del VPT para examinar el span inmediato y la versión B para examinar el span demorado.

Para la otra mitad de los sujetos usar la versión B para el inmediato y la A para el demorado.

SD - RECUERDO DE DIGITOS TAREA SIMPLE - INMEDIATA

Digito-Span Inmediato = _____

Lista	1 st	2 nd	3 rd	4 th	5 th	6 th	7 th	8 th	9 th	10 th	Rp correctos (A)	Span (B)
1	1	5	8	7	3	6	2	9	5	4		
Respuesta												
2	3	7	9	8	1	4	6	1	2	5		
Respuesta												
3	6	9	3	1	4	7	5	9	8	2		
Respuesta												
4	2	4	3	8	7	1	9	4	2	3		
Respuesta												
5	2	1	5	3	8	6	4	7	9	6		
Respuesta												
6	7	9	6	3	1	4	2	8	3	5		
Respuesta												

*Total Números de Dígitos Correctos (A) = _____ *Total Números de Posible Dígitos Correctos (B) = Total números de secuencias multiplicadas por dígito span = _____ Puntaje exacto = [Total números de Dígitos correctos (A) divididos por el total de números de posibles dígitos correctos (B)] multiplicado por 100 = _____%

UD - RECUERDO DE DIGITOS TAREA SIMPLE – DEMORADO

Digito-Span Demorado = _____

Lista	1 st	2 nd	3 rd	4 th	5 th	6 th	7 th	8 th	9 th	10 th	Rp correctos (A)	Span (B)
1	8	1	6	3	9	5	7	4	2	1		
Respuesta												
2	1	7	3	2	9	3	6	4	8	5		
Respuesta												
3	9	6	1	2	5	3	8	2	7	4		
Respuesta												
4	8	7	1	3	9	4	6	5	7	2		
Respuesta												
5	3	2	1	9	5	4	3	6	8	7		
Respuesta												
6	4	7	2	4	5	8	1	9	3	6		
Respuesta												

*Total Números de Dígitos Correctos (A) = _____ *Total Números de Posible Dígitos Correctos (B) = Total números de secuencias multiplicadas por dígito span = _____ Puntaje exacto = [Total números de Dígitos correctos (A) divididos por el total de números de posibles dígitos correctos (B)] multiplicado por 100 = _____%

SV - RECUERDO DEL PATRON VISUAL SIMPLE - INMEDIATO

VPT-Span Inmediato=_____

Instrucciones: Elija el sobre de patrones visuales que corresponda al span **INMEDIATO** del VPT del participante. Presentar a los sujetos cada patrón por 3 segundos. Retire el patrón y entregue una rejilla en blanco. Pídale al sujeto que marque con una cruz las posiciones de cada uno de los cuadrados que estaban en negro en el patrón antes presentado. Los participantes completarán 6 ensayos. La puntuación cruda es el número de los cuadrados en cada patrón que fueron recordados correctamente en su posición correcta.

*N. cuadrados correctos*_____ / *N. cuadrados posibles*_____ *multiplicado 100*=_____%

UV - RECUERDO DEL PATRON VISUAL SIMPLE - DEMORADO

VPT-Span Demorado =_____

Instrucciones: Elija el sobre de patrones visuales que corresponda al span **DEMORADO** del VPT del participante. Presentar a los sujetos cada patrón por 3 segundos. Retire el patrón y ESPERE 15 SEGUNDOS ANTES de entregar la rejilla en blanco. Luego pídale al sujeto que marque con una cruz las posiciones de cada uno de los cuadrados que estaban en negro en el patrón antes presentado. **NUNCA** coloque la rejilla en blanco antes de los 15 segundos. Los participantes completarán 6 ensayos. La puntuación cruda es el número de los cuadrados en cada patrón que fueron recordados correctamente en su posición correcta.

*N. cuadrados correctos*_____ / *N. cuadrados posibles*_____ *multiplicado 100*=_____%

DV - RECUERDO DEL DIGITO/ VPT (TAREA DUAL)

Digito-Span DEMORADO _____ **VPT Span INMEDIATO** _____

Instrucciones: Presentar a los participantes una secuencia de dígitos que mantendrán en memoria por 15 segundos (memoria **DEMORADA de dígitos**). Durante este período, ellos realizan memoria **INMEDIATA del VPT** hasta que se culminen los 15 segundos. Presentar a los participantes un patrón por 3 segundos y luego una rejilla en blanco y pedirles a los participantes **INMEDIATAMENTE** marcar con una cruz en la rejilla, las posiciones de cada uno de los cuadrados que estaban en negro en el patrón antes presentado. Una vez que el participante termine la rejilla, otro patrón se presenta por 3 segundos. Se quita el patrón y dan una rejilla en blanco y se pide a los participantes **INMEDIATAMENTE** marcar con una cruz en la rejilla, las posiciones de cada uno de los cuadrados que estaban en negro en el patrón antes presentado. La tarea **INMEDIATA de VPT** debe continuar por 15 segundos, algunos participantes podrán completar 2 patrones mientras que otros participantes podrán completar 3 patrones durante la demora. Un tono indicará a los participantes cuando recordar la secuencia del dígito y entonces debe recordar los dígitos en la misma secuencia que previamente los escucharon. Si los participantes están en el medio de un patrón cuando el tono suena, no incluya ese patrón y márkelo con una cruz en la esquina superior.

List	1 st	2 nd	3 rd	4 th	5 th	6 th	7 th	8 th	9 th	10 th	Rp rrectas (A)	Span (B)
1	9	5	6	1	3	6	1	9	8	2		
Respuesta												
2	7	2	9	1	5	4	8	1	6	3		
Respuesta												
3	5	8	9	7	2	4	5	3	1	4		
Respuesta												
4	9	6	3	8	2	5	4	7	1	8		
Respuesta												
5	2	4	6	3	1	8	7	2	5	4		
Respuesta												
6	5	7	8	7	2	9	4	3	5	2		
Respuesta												

*Total Números correctos de Dígitos (A) = _____ *Total Números de Dígitos posibles Correctos (B) = Total números de secuencias multiplicado por span digito = _____ *Puntaje exacto = [Total números de dígitos correctos (A) dividido por el total de números de posible dígitos correctos (B)] multiplicado por 100 = _____ %

N. cuadrados correctos _____ / N. cuadrados posibles _____ multiplicado 100= _____ %

**VD - RECUERDO DEL VPT/ DIGITO
(TAREA DUAL)**

VPT-Span DEMORADO= _____ Digit Span INMEDIATO = _____

Instrucciones:. Se presentará a los participantes el patrón para recordar (**VPT DEMORADO**). Después de ser presentado el patrón visual por 3 segundos, se quita la rejilla y el participante DEBE ESPERAR 15 SEGUNDOS HASTA QUE SE LE ENTREGUE LA REJILLA EN BLANCO PARA QUE RECUERDEN EL PATRON, luego poner una rejilla en blanco delante del participante y pedirle que marque con una cruz en la rejilla, las posiciones de cada uno de los cuadrados que estaban en negro en el patrón antes presentado.

Durante esta demora, ellos realizarán la tarea de memoria **INMEDIATA** de dígitos hasta que los 15 segundos transcurran. Si los participantes están en el medio de una secuencia de dígitos cuando los 15 segundos transcurran, deben parar de realizar la tarea de dígitos inmediatamente y recordar el patrón en la rejilla en blanco entregada.

List	1 st	2 nd	3 rd	4 th	5 th	6 th	7 th	8 th	9 th	10 th	Rp correctas (A)	Span (B)
<i>Ensayo 1</i>												
1	9	5	6	1	3	6	1	9	8	2		
Respuesta												
2	7	2	9	1	5	4	8	1	6	3		
Respuesta												
3	5	8	9	7	2	4	5	3	1	4		
Respuesta												
4	9	6	3	8	2	5	4	7	1	8		
Respuesta												
<i>Ensayo 2</i>												
5	2	4	6	3	1	8	7	2	5	4		
Respuesta												
6	5	7	8	7	2	9	4	3	5	2		
Respuesta												
7	1	3	4	8	3	1	2	6	2	9		
Respuesta												
8	8	2	7	5	4	6	1	3	8	9		
Respuesta												
<i>Ensayo 3</i>												
9	1	9	4	2	7	4	8	3	6	2		
Respuesta												
10	3	1	2	6	9	4	8	3	5	2		
Respuesta												
11	2	5	4	9	6	1	9	4	8	2		
Respuesta												
12	3	8	6	4	5	7	5	2	9	6		
Respuesta												
<i>Ensayo 4</i>												
13	1	4	8	9	8	2	6	3	5	7		
Respuesta												
14	6	3	7	4	3	1	9	8	2	5		
Respuesta												
15	8	5	7	2	4	6	1	2	9	5		
Respuesta												
16	5	8	6	2	7	9	3	4	1	3		

Respuesta												
<i>Ensayo 5</i>												
17	8	7	2	4	3	5	6	4	1	9		
Respuesta												
18	6	8	3	4	1	5	7	9	2	6		
Respuesta												
19	9	5	6	2	8	7	1	4	6	3		
Respuesta												
20	1	6	5	7	4	2	8	3	9	4		
Respuesta												
<i>Ensayo 6</i>												
21	7	3	1	2	6	8	4	5	9	3		
Respuesta												
22	4	5	2	1	8	1	3	9	7	6		
Respuesta												
23	3	2	6	4	1	9	5	7	2	8		
Respuesta												
24	6	7	2	9	3	8	1	3	5	4		
Respuesta												

*Total Números de Dígitos Correctos (A) = _____ *Total Números de Posibles Dígitos Correctos (B) *Total números de secuencias multiplicadas por span de dígito = _____ *Puntaje exacto = [Total números de dígitos correctos (A) dividido por el total de posibles números de dígitos correctos (B)] multiplicado por 100 = _____%

N. cuadrados correctos _____ / *N. cuadrados posibles* _____ *multiplicado por 100 =* _____%

ESCALA DE INTELIGENCIA WECHSLER
WAIS III
(Prorroteo)

Nombre _____ Cod _____
 Fecha _____

1. INFORMACIÓN

Inversión: 5 ó 6 = 0 1-4 (inversos) hasta 2 puntuaciones perfectas consecutivas.

Discontinuación: 6 puntuaciones 0 consecutivas

Puntuación: Todos los reactivos 0 ó 1

Reactivo/Respuesta	Puntuación (0 ó 1)	Reactivo/Respuesta	Puntuación (0 ó 1)
1. Sábado		15. Juegos Olímpicos	
2. Edad/años		16. Desierto del Sahara	
3. Pelota		17. Génesis	
4. Meses		18. Capilla Sixtina	
5. Termómetro		19. Gandhi	
6. Sol		20. Corán	
7. Semanas		21. Agua	
8. Don Quijote		22. Vasos Sanguíneos	
9. Brasil		23. Catalina la Grande	
10. Martín Luther King, Jr.		24. Continentes	
11. Presidente de Colombia		25. Marie Curie	
12. Cleopatra		26. Población mundial	
13. Italia		27. Velocidad de la luz	
14. Relatividad		28. Fausto	
Puntuación cruda total (Máx = 28)			

2. SEMEJANZAS

Inversión: 6 ó 7 = 0 ó 1 4-5 (inversos) hasta 2 puntuaciones perfectas consecutivas.

Discontinuación: 4 puntuaciones 0 consecutivas

Puntuación: 1-5 = 0 ó 1 y 6-9 = 0,1 ó 2

Reactivo	Respuesta	Puntuación (0 ó 1)
1. Tenedor-Cuchara		
2. Calcetines- Zapatos		
3. Amarillo-Verde		
4. Perro-León		
5. Abrigo-Traje		
6. Piano-Tambor		0,1 ó 2
7. Naranja-Banano		
8. Ojo-Oído		
9. Barco-Automovil		
10. Mesa-Silla		

11. Trabajo-Juego	
12. Vapor-Niebla	
13. Huevo-Semilla	
14. Poema-Estatua	
15. Democracia-Monarquía	
16. Premio-Castigo	
17. Mosca-Árbol	
18. Hibernación-Migración	
19. Enemigo-Amigo	
Puntuación cruda total (Máx. = 33)	

3. VOCABULARIO

Inversión: 4 ó 5=0 ó 1 ➔ 1-3 (inversos) hasta 2 puntuaciones perfectas consecutivas.

Discontinuación: 6 puntuaciones de 0 consecutivas.

Puntuación: Todos los reactivos: 0, 1 ó 2

Reactivo		Respuesta	Puntuación (0, 1 ó 2)
1.	Cama		
2.	Barco		
3.	Centavo		
4.	Invierno		
5.	Desayuno		
6.	Reparar		
7.	Ensamblar		
8.	Ayer		
9.	Terminar		
10.	Consumir		
11.	Oración		
12.	Confiar		
13.	Remordimiento		
14.	Ponderar		
15.	Compasión		

16. Tranquilo	
17. Fortaleza	
18. Santuario.	
19. Designar	
20. Renuente	
21. Colonia	
22. Moroso	
23. Perímetro	
24. Generar	
25. Plagiar	
26. Diverso	
27. Evolucionar	
28. Tangible	
29. Epopeya	
30. Audaz	
31. Abrumar	
32. Ominoso	
33. Diatriba	
Puntuación cruda total (Max.=66)	

SUBTEST ESCALA MANUAL

4. FIGURAS INCOMPLETAS

Límite de Tiempo: 20" cada reactivo.

Inversión: 6 ó 7=0 (inversos) hasta 2 puntuaciones perfectas consecutivas.

Discontinuación: 5 puntuaciones de 0 consecutivas.

Respuesta	Interrogatorio
Objeto en vez de la parte faltante	Sí pero ¿qué falta?
Parte del dibujo fuera de la página	Algo falta en el dibujo. ¿Qué es lo que falta?
Parte no esencial	Sí peor ¿Cuál es la parte más importante que falta?

Si el examinado responde correctamente tras el interrogatorio, acredite 1 punto a la respuesta.

Reactivo-Respuesta	Puntuación (0 ó 1)	Reactivo- Respuesta	Puntuación (0 ó 1)	Reactivo- Respuesta	Puntuación (0 ó 1)
1. Peine		10. Hoja		19. Canasta	
2. Mesa		11. Pastel		20. Ropa	
3. Rostro		12. Caminata		21. Armarios	
4. Portafolios		13. Chimenea		22. Vaca	
5. Tren		14. Espejo		23. Tenis	
6. Puerta		15. Silla		24. Mujer	
7. Anteojos		16. Rosas		25. Granero	
8. Jarra		17. Cuchillo		Puntuación cruda Total(Max=25)	
9. Pinzas		18. Bote			



5. DISEÑO CON CUBOS








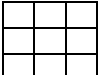
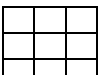
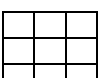
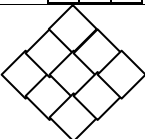
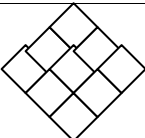
Inversión: 5 ó 6 = 0 ó 1 → 1-4 (inversos) hasta 2 puntuaciones perfectas consecutivas

Discontinuación: 3 puntuaciones 0 consecutivas

Puntuación: 1-6: 2 c/diseño correcto Ensayo 1,
1 c/diseño correcto Ensayo 2,
0 c/diseño incorrecto Ensayo 1y2

7-14: Encierre en un círculo la puntuación correspondiente (máxima 7)

Diseño	Límite de Tiempo	Diseño incorrecto	Tiempo de ejecución en segundos	Diseño correcto	Puntuación (Encierre en un círculo la puntuación correspondiente para cada diseño)
1.	30"			S N	Ensayo 2 Ensayo 1 0 1 2
2.	30"			S N	Ensayo 2 Ensayo 1 0 1 2

3.	30"			S N	Ensayo 2 Ensayo 1 0 1 2
4.	30"			S N	Ensayo 2 Ensayo 1 0 1 2
5.	60"			S N	Ensayo 2 Ensayo 1 0 1 2
6.	60"			S N	Ensayo 2 Ensayo 1 0 1 2
7.	60"			S N	16"-60" 11"-15" 6"-10" 1"-5" 0 4 5 6 7
8.	60"			S N	16"-60" 11"-15" 6"-10" 1"-5" 0 4 5 6 7
9.	60"			S N	21"-60" 16"-20" 11"-15" 1"-10" 0 4 5 6 7
10.	120"			S N	36"-120" 26"-35" 21"-25" 1"-20" 0 4 5 6 7
11.	120"			S N	66"-120" 46"-65" 31"-45" 1"-30" 0 4 5 6 7
12.	120"			S N	76"-120" 56"-75" 41"-55" 1"-40" 0 4 5 6 7
13.	120"			S N	76"-120" 56"-75" 41"-55" 1"-40" 0 4 5 6 7
14.	1 20"			S N	66"-120" 46"-65" 36"-45" 1"-35" 0 4 5 6 7

Puntuación cruda total

(Máx = 68)

6. MATRICES

Inversión: 4 ó 5 = 0 1-3 (inversos) hasta 2 puntuaciones perfectas consecutivas.

Discontinuación: 4 puntuaciones 0 consecutivas o

4 puntuaciones 0 en 5 reactivos consecutivos

Puntuación: Todos los reactivos 0 ó 1. No califique los reactivos A-C

Nota: La respuesta correcta aparece en **negritas cursivas**. Aplique los reactivos A-C a todos los examinados.

Reactivo	Opciones de respuesta (encierre una en un círculo)	Puntuación (0 ó 1)
A.	1 <u>2</u> 3 4 5 NS	
B.	1 2 3 4 <u>5</u> NS	
C.	1 2 3 <u>4</u> 5 NS	
1.	1 2 <u>3</u> 4 5 NS	
2.	1 2 <u>3</u> 4 5 NS	
3.	1 <u>2</u> 3 4 5 NS	
4.	1 <u>2</u> 3 4 5 NS	
5.	1 2 <u>3</u> 4 5 NS	
6.	<u>1</u> 2 3 4 5 NS	
7.	1 2 3 4 <u>5</u> NS	
8.	<u>1</u> 2 3 4 5 NS	
9.	1 <u>2</u> 3 4 5 NS	
10.	1 2 3 <u>4</u> 5 NS	
11.	1 2 3 4 <u>5</u> NS	
12.	<u>1</u> 2 3 4 5 NS	

Reactivo	Opciones de respuesta (encierre una en un círculo)	puntuación (0 ó 1)
13.	1 2 3 <u>4</u> 5 NS	
14.	1 2 <u>3</u> 4 5 NS	
15.	1 <u>2</u> 3 4 5 NS	
16.	1 <u>2</u> 3 4 5 NS	
17.	<u>1</u> 2 3 4 5 NS	
18.	1 2 3 4 <u>5</u> NS	
19.	1 2 <u>3</u> 4 5 NS	
20.	1 2 3 <u>4</u> 5 NS	
21.	1 2 <u>3</u> 4 5 NS	
22.	1 2 <u>3</u> 4 5 NS	
23.	1 <u>2</u> 3 4 5 NS	
24.	<u>1</u> 2 3 4 5 NS	
25.	1 <u>2</u> 3 4 5 NS	
26.	1 2 3 4 <u>5</u> NS	
Puntuación cruda total (Máx = 26)		



CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO SOBRE LA FASE PRECLINICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: BÚSQUEDA DE MARCADORES COGNITIVOS TEMPRANOS”

Código: PRE00408002521

GRUPO DE NEUROCIENCIAS DE ANTIOQUIA - COL0010744
Universidad de Antioquia

GRUPO DE NEUROCIENCIAS COGNITIVAS
Universidad de Edimburgo-Escocia.

DNEUROPSY- COL0024429
Universidad Surcolombiana

TITULO DEL PROYECTO

“Estudio de la fase Preclínica de la Enfermedad de Alzheimer: Búsqueda de marcadores cognitivos tempranos”

Número de Aprobación: Acta # de /2007

Investigador Principal: Francisco Lopera Restrepo.

Co-Investigadores: Sergio DellaSala, Sonia Moreno, Mario Parra, Sarah MacPherson, Maribel Motta, Daniel Camilo Aguirre

Título del Proyecto: *“Estudio de la fase Preclínica de la Enfermedad de Alzheimer: Búsqueda de marcadores cognitivos tempranos”*

Sr (sra) participante:

Usted ha sido invitado a participar en el proyecto sobre: **“Estudio de la fase Preclínica de la Enfermedad de Alzheimer: Búsqueda de marcadores cognitivos tempranos”**

Pasaremos a explicarle en qué consiste el estudio:

Este consentimiento puede contener algunas palabras que usted probablemente no entiende, por favor pida explicación a uno de los integrantes del grupo de investigación para que lo asesore.

Antes de tomar la decisión de participar en la investigación, lea atentamente este formulario de consentimiento y discuta con el investigador cualquier inquietud que usted tenga. Usted también podrá discutir su participación con los demás miembros de su familia o amigos.

Algunos aspectos generales que usted debe saber acerca de los estudios de investigación.

Los estudios de investigación son diseñados para mejorar el conocimiento científico que puede ser útil a otras personas en el futuro. Usted puede no recibir ningún beneficio directo por su participación.

Su participación es voluntaria, puede rehusarse a participar, o puede retirar su consentimiento en cualquier momento y por cualquier motivo, sin poner en peligro su atención futura en esta institución o su relación con su médico tratante. Usted no tiene que participar en investigación con el fin de recibir tratamiento para su enfermedad.

Es importante que entienda la siguiente información para poder decidir de una forma libre e informada si usted desea participar en esta investigación; puede preguntarle al investigador principal Dr. Francisco Lopera o a cualquier otro miembro del grupo de investigadores cualquier duda que tenga acerca de este estudio en cualquier momento de su ejecución.

A usted se le dará una copia de este consentimiento.

Propósito de este estudio

En este proyecto nos proponemos estudiar a los sujetos en riesgo para desarrollar la EA desde estadios preclínicos muy tempranos e identificar marcadores cognitivos de demencia a través de pruebas específicas neuropsicológicas que serán de utilidad para un diagnóstico, tratamiento precoz o prevención de la enfermedad.

Procedimiento

Durante la investigación se llevarán a cabo los siguientes procesos:

Evaluación Neurológica

Es un examen médico detallado realizado por especialistas en neurología clínica, se lleva a cabo en aproximadamente 90 minutos. Para participar en el estudio usted sólo tiene que someterse mínimo a este examen pero luego puede continuar sus revisiones médicas con el médico de su EPS o con su médico particular.

Evaluación Neuropsicológica

Es un examen detallado de las capacidades cognitivas (memoria, atención, razonamiento, lenguaje, etc) realizado por un psicólogo entrenado en neuropsicología. Esta evaluación se realizará al ingresar al estudio la evaluación tiene una duración aproximada de 90 minutos y se realizará en una sesión.

Inconvenientes, malestares y riesgos

La evaluación neurológica y neuropsicológica se consideran procedimientos sin riesgo a nivel medico. El único inconveniente son las preguntas sobre conductas privadas, que pudieran causar molestias. Garantizamos su derecho a la intimidad manejando esta información de manera confidencial. No se dará esta información personal a nadie por fuera del grupo de investigadores. Nunca se publicara ni se divulgara a través de ningún medio los nombres de los participantes. Los síntomas y diagnóstico detectados solo se informaran al participante, si con ello se puede conseguir un tratamiento eficaz de algún problema

¿Cuántos sujetos participarán en este estudio?

Si decide participar, usted será uno de aproximadamente 90 personas que serán invitadas a participar en este estudio.

¿Cuánto dura mi participación en este estudio?

El tiempo de Evaluación neuropsicológica y Evaluación neurológica no durará más de 3 horas.

El estudio que estamos realizando es para responder preguntas de investigación, no para examinar su cerebro medicamente. Sin embargo, si se encontrara algún problema médico en la resonancia, le pediremos a un especialista, un radiólogo, que la revise. Si el considerara que hay algún problema, él se pondrá en contacto con usted y con su médico. Ninguna información que se genere de este estudio hará parte de los registros médicos de un hospital o clínica

¿Cuáles son los posibles beneficios?

Es posible que usted no reciba ningún beneficio directo por la participación. Sin embargo, su colaboración en la investigación puede proporcionarnos conocimientos que ayuden a otras personas en el futuro y además podría ayudar a tomar decisiones sobre el tipo de tratamiento más adecuado para los pacientes con Demencia tipo Alzheimer. Por participar en este estudio usted tiene derecho, si lo desea, a una cita médica de revisión cada 6 meses durante los 2 años que dura la investigación.

Cómo será protegida mi privacidad?

Ningún individuo será identificado en ningún reporte o publicación acerca de este estudio. El grupo de Neurociencias de la Universidad de Antioquia tomará todas las medidas necesarias para proteger la privacidad de la información personal. Para proteger sus derechos, la institución que suministra los fondos para este proyecto podría en algún momento inspeccionar los registros suministrados por usted para este proyecto. Esto con el fin de asegurarse de que sus derechos han sido protegidos.

¿Se me pagará por participar en este estudio?

Usted puede solicitar un apoyo económico para gastos de transporte y alimentación si lo requiere para asistir a las evaluaciones. Además, puede pedir una compensación por los perjuicios ocasionados por abandonar su trabajo para participar en el estudio equivalentes a sus jornales perdidos.

¿Tengo que pagar algo por participar en este estudio?

Usted no tendrá que pagar nada por la evaluación neurológica y neuropsicológica.

¿Quién está financiando este estudio?

Esta investigación está financiada por COLCIENCIAS, la Universidad de Antioquia y la Universidad de Boston. Los investigadores no tienen un interés financiero directo con el patrocinador o con el resultado del estudio. El interés es estrictamente científico.

¿Qué debo hacer si decido terminar mi participación antes de que mi parte en el estudio se haya completado?

Su participación en el estudio es voluntaria y usted puede negarse a participar, o retirar su participación en el estudio en cualquier momento. Si usted desea terminar su participación en este estudio, por favor solicítelo al Doctor Francisco Lopera al Teléfono: 2106424.

¿Qué debo hacer si tengo preguntas acerca de este estudio?

Usted tiene la oportunidad de preguntar y obtener todas las respuestas a sus preguntas sobre esta investigación antes de firmar el consentimiento. Si usted posteriormente tiene otras preguntas relacionadas con la investigación, puede llamar al Doctor Francisco Lopera o cualquiera de los investigadores al Teléfono: 2106920.

¿Qué debo hacer si tengo preguntas acerca de mis derechos como sujeto que participa en una investigación?

Esta investigación ha sido revisada y aprobada por el comité de ética de la sede de investigaciones universitaria (SIU) de la Universidad de Antioquia. Si usted tiene alguna pregunta o preocupación con respecto a sus derechos como sujeto de investigación, usted puede comunicarse con el jefe del comité de ética de la SIU. Dr. Oscar Osío Uribe Tel: 2633410

Acuerdo del sujeto:

Yo he leído la información proporcionada previamente. Voluntariamente acepto participar en este estudio.

En constancia, firmo este documento de Consentimiento informado, en presencia del doctor _____ y dos testigos, en la ciudad de _____ el día _____ del mes de _____ del año _____.

Nombre, firma y documento de identidad del paciente:

Nombre _____ Firma _____
Cédula de Ciudadanía #: _____ de:

Nombre, firma y documento de identidad del Investigador

Nombre _____ Firma _____
Cédula de Ciudadanía #: _____ de:

Nombre, firma y documento de identidad del Testigo Número 1

Nombre _____
Firma _____
Cédula de Ciudadanía #: _____ de:

Nombre, firma y documento de identidad del Testigo Número 2

Nombre _____ Firma _____
Cédula de Ciudadanía #: _____ de:

Aprobado por el Comité de Bioética de la SIU, Universidad de Antioquia según Acta #
Dr. Oscar Osío Uribe. Presidente del comité de ética SIU.

Dual Task Abilities as a Possible Preclinical Marker of Alzheimer's Disease in Carriers of the E280A Presenilin-1 Mutation

Sarah E. MacPherson,¹ Mario A. Parra,^{1,2} Sonia Moreno,² Francisco Lopera,² AND Sergio Della Sala¹

¹Department of Psychology, Human Cognitive Neuroscience and Centre for Cognitive Ageing and Cognitive Epidemiology, University of Edinburgh, United Kingdom

²Neuroscience Group, SIU (Sede de Investigaciones Universitaria), University of Antioquia, Medellin, Colombia

(RECEIVED May 6, 2011; FINAL REVISION October 19, 2011; ACCEPTED October 19, 2011)

Abstract

Previous dual task studies have demonstrated that patients with sporadic Alzheimer's disease (AD) are impaired in their ability to perform two tasks simultaneously compared with healthy controls, despite being able to successfully perform the tasks alone relatively well. Yet, it remains unclear what the earliest clinical manifestation of this dual task coordination deficit is. This study examined dual task abilities in individuals who are at risk of early-onset familial AD due to an E280A presenilin-1 mutation. Thirty-nine carriers of the gene mutation who did not meet the criteria for AD and 29 non-carrier healthy controls were asked to perform digit recall accompanied by a secondary tracking task. Individuals who were carriers of the genetic mutation demonstrated significantly higher dual task costs than healthy non-carriers. Dual task performance was found to be more sensitive to this very early stage of FAD than episodic memory measures. The findings support the notion that a deficit in the coordination mechanism of the central executive may be a pre-clinical marker for the early detection of AD due to the E280A presenilin-1 gene mutation. (*JINS*, 2011, *18*, 1–8)

Keywords: Familial Alzheimer's disease presenilin-1, Dual task, Working memory, Early diagnosis, Neuropsychological tests, Cognition disorders

INTRODUCTION

Patients in the early stages of Alzheimer's disease (AD) often are impaired in the ability to perform two tasks simultaneously despite being able to perform the tasks separately relatively well (Baddeley, Bressi, Della Sala, Logie, & Spinnler, 1991; Baddeley, Logie, Bressi, Della Sala, & Spinnler, 1986; Della Sala, Cocchini, Logie, Allerhand, & MacPherson, 2010; Holtzer, Burright, & Donovan, 2004; Logie, Cocchini, Della Sala, & Baddeley, 2004; MacPherson, Della Sala, Logie, & Wilcock, 2007; Sebastian, Menor, & Elosua, 2006). In contrast, healthy younger and older adults are able to perform the same tasks concurrently with very little decline in performance on either task, suggesting that dual task deficits are characteristic of AD but not healthy adult ageing (for a discussion, see Logie, Della Sala, MacPherson, & Cooper, 2007; and Anderson, Bucks, Bayliss, & Della Sala, 2011).

This dual task decrement in AD patients is independent from single task differences between patients and healthy controls as each participant performs the tasks at their own individual ability levels and therefore the groups are matched in terms of single task performance. The dual task impairment is also independent from overall cognitive demands, as reducing the demands of the two single tasks does not remove the dual task effect whilst increasing the demands has similar effects on patients and healthy individuals (Logie et al., 2004). Furthermore, the dual task impairment reported in AD patients increases with disease progression (Baddeley et al., 1991).

The ability of healthy individuals to perform particular combinations of tasks at the same time has been explained in terms of a multiple-component working memory system (Baddeley, 1986; Baddeley & Logie, 1999). Each of the tasks selected for the dual task paradigm is thought to draw upon different peripheral systems: digit recall draws upon the phonological loop, which provides the processing and temporary storage of verbal information, and tracking taps the visual-spatial scratch pad, which provides the processing and

Correspondence and reprint requests to: Sarah E. MacPherson, Department of Psychology, Human Cognitive Neuroscience, University of Edinburgh, 7 George Square, Edinburgh, United Kingdom EH8 9JZ. E-mail: sarah.macpherson@ed.ac.uk

temporary storage of visual-spatial information. Providing the tasks use these different peripheral systems, healthy individuals show little interference performing the tasks simultaneously. Although AD patients are able to perform these tasks alone relatively well when performed at individual ability levels, they are said to have a failure in the mechanism of the central executive which coordinates the operation of the different peripheral systems resulting in a dual task decrement (Baddeley et al., 1986, 1991; Della Sala, Baddeley, Papagno, & Spinnler, 1995; Greene, Hodges, & Baddeley, 1995; Logie et al., 2004).

Patients with AD also perform poorly on episodic memory tasks such as free recall, delayed recall and recognition memory (e.g., Grady et al., 1988; Greene, Baddeley, & Hodges, 1996; Welsh, Butters, Hughes, Mohs, & Heyman, 1991). However, such impairments are also reported in healthy older adults, and therefore while memory decline is highly predictive as an early indicator of AD, it would be advantageous to include in the assessment, a task that demonstrates specific AD-related deficits which does not rely on quantitative differences between AD and healthy ageing (Craig, 1994; Park et al., 1996; Park, Lautenschlager, Hedden, Davidson, Smith, & Smith, 2002). Furthermore, as AD progresses, episodic memory performance reaches floor levels, making it difficult to monitor disease progression (Largen, 1984; Spinnler & Della Sala, 1988; Wicklund, Rademaker, Johnson, Weitner, & Weintraub, 2007). As the dual task paradigm has the advantage of not demonstrating effects of healthy adult ageing when the tasks are titrated for individual ability, it can be used to assess and follow-up individuals with AD in combination with episodic memory measures.

Our previous work has examined dual task abilities in patients with AD. Yet, the ability of individuals with a genetic susceptibility to develop AD to perform the dual task paradigm has not been investigated until now. They are an important clinical group in determining which cognitive impairments occur in the early stages of AD (Ringman et al., 2009). In the current study, individuals with the E280A mutation in the presenilin-1 gene were compared with non-carriers of the mutation in terms of dual task performance in an attempt to establish whether this paradigm could differentiate between carriers and non-carriers of the genetic mutation. All individuals who carry this genetic mutation develop an autosomal dominant familial Alzheimer's disease which becomes clinically evident around 48 years of age (see Lopera et al., 1997 for a clinical description of the disease). More recently, three pre-dementia stages were identified in carriers of this mutation at 35, 38, and 44 years of age (Acosta-Baena et al., 2011). Lopera et al. (1997) reported that the E280A-related FAD resembles sporadic AD in most of its clinical features. Yet, as carriers of the E280A mutation have demonstrated cognitive deficits as young as 40 years of age (Lopera et al., 1997), the clinical manifestation of FAD may begin well before it meets the standard criteria for the diagnosis of AD. The aim of this study was to investigate whether carriers of the genetic mutation who did not yet meet the criteria for AD would demonstrate dual task impairments compared with non-carriers.

METHODS

Participants

Participants were recruited from a large extended family from the province of Antioquia in Colombia, South America enrolled in the FAD Research Program led by the Neuroscience Group, at the University of Antioquia, Colombia. Members of this family carry the single mutation E280A in the presenilin-1 gene which leads to early-onset familial Alzheimer's disease in 100% of carriers (Lopera et al., 1997). To confirm the presence of the gene mutation, participants were genetically screened according to the methodology reported by the Alzheimer's Disease Collaborative Group (1995) (see also Lemere et al., 1996; Lendon et al., 1997) resulting in their categorization as individuals who were carriers of the gene mutation or individuals who did not carry the gene mutation. We were informed about the genetic status after the participants had completed the assessment protocol using an anonymous procedure. Hence, all the participants that entered the study were blindly assessed. Thirty-nine participants tested positive for the E280A mutation (carriers) but had no memory or other cognitive complaints at the time of testing. Indeed, they did not report any subjective complaints of memory difficulties by means of a formal 15-item Subjective Memory Complaints Checklist (Ardila et al., 2000) where each of the participants and a close relative were asked about the status of the participant's memory. Twenty-nine participants were negative for the E280A mutation (non-carrier healthy control group). The carriers and non-carrier healthy controls did not have any history of neurological or psychiatric disorders and scored ≥ 24 on Mini-Mental State Examination (MMSE; Folstein, Folstein, & McHugh, 1975).

The demographic characteristics of the carriers and non-carrier healthy controls are shown in Table 1. The two groups did not significantly differ in terms of age or the number of years of full-time education. The carriers and non-carrier healthy controls were matched for MMSE scores. In addition, the two groups did not significantly differ in their scores on the short form of the Yesavage Geriatric Depression Scale (Yesavage, 1988), which was administered as a screening measure for depression. The research was completed in accordance with the Declaration of Helsinki.

Background Neuropsychological Measures

The neuropsychological battery included Spanish-language versions (see Aguirre-Acevedo et al., 2007) of the Mini-Mental State Examination (MMSE; Folstein et al., 1975), verbal IQ from the Wechsler Adult Intelligence Scale – Third Edition (WAIS-III; Wechsler, 1997), Raven's Advanced Progressive Matrices (Raven, 1982), Boston Naming Test (Kaplan, Goodglass, & Weintraub, 1983), Arithmetic subtest from the WAIS (Wechsler, 1981), FAS Verbal Fluency Test (adapted from Sumerall, Timmons, James, Ewing, & Oehlert, 1997), the Modified Wisconsin Card Sorting Test (Nelson, 1976), Part A of the Trail Making Test (Reitan & Wolfson, 1993) and Cancellation As Test (Ardila, Rosselli, & Puente, 1994).

Table 1. Means and standard deviations in parentheses for the demographic characteristics of the participants

	Carriers (<i>n</i> = 39)	Non-carrier controls (<i>n</i> = 29)	<i>t</i>	<i>p</i>
Age	35.59 (6.0)	38.41 (8.4)	−1.62	n.s.
Years of education	9.77 (4.0)	9.69 (3.9)	0.08	n.s.
Gender (male/female)	11/28	4/25		
MMSE (max = 30)	29.28 (1.2)	29.21 (1.6)	0.22	n.s.
Yesavage Geriatric Depression Scale (max = 15)	1.47 (2.66)	1.93 (2.62)	−0.70	n.s.
Digit Span	4.31 (0.8)	4.48 (0.6)	−1.00	n.s.

The episodic memory measures included verbal learning (Ardila et al., 1994), Paired Associates Learning Test (Wechsler, 1945) and the Rey-Osterrieth Complex Figure Test (Osterrieth, 1944; Rey, 1941).

Dual Task Paradigm

First, the digit span of each participant was assessed. Then participants were asked to perform a digit recall task at span and then the same digit recall task at span together with a secondary tracking task.

Digit span

Participants were presented with lists of digits, recorded in Spanish by a male speaker, at a rate of two digits per second. After presentation of each list, participants were asked to immediately recall the digits orally in the same order. Participants were first presented with a sequence of two digits. If two out of three sequences with two digits were correctly recalled, the sequence length was increased by one digit. This procedure of increasing the length of the sequences by one digit continued until the participant was unable to serially recall at least two out of three sequences at a given sequence length. Digit span for each individual was taken as the maximum sequence length at which an individual was able to remember two out of three sequences correctly. There were no time limits for recall.

Single digit recall

Participants were presented with a series of lists of digits for a 90-s period. After each list, participants were asked to immediately recall back the digits in the same order as they had previously been presented. The sequence length for each list was fixed for each individual according to their digit span so while one participant might be presented with sequences of 5 digits in length, another participant might be presented with sequences of 6 digits in length. The number of digit sequences presented to each participant within the 90-s period differed, as those with longer spans could complete fewer digit lists within the time period compared with those with shorter digit spans. However, the participants were presented with a similar number of digits overall. For example, an individual with a span of 4 might be presented with 12 lists of digits, totaling 48 digits, whereas an individual with a span of 5 might be presented with 9 lists of digits, totaling 45 digits. There

were no time limits for recall. The dependent variable was the percentage of correctly recalled digits in the correct position.

Dual digit recall

Participants performed the dual digit recall task in the same way as the single digit recall task described above but this time they performed the digit task together with a secondary tracking task. Digit recall was performed at individual span. The dependent variable for digit recall was accuracy.

Secondary tracking task

Participants were presented with a sheet of A3 paper which contained a maze of boxes connected by arrows. Participants were asked to place their pencils on the black area marked start and then begin placing a cross in each successive box as quickly as possible for 90 s. If participants managed to cross all the boxes on the A3 sheet before the 90-s period was complete, a second sheet was presented.

Statistical Analyses

When the data were normally distributed, the performance of the carriers and healthy controls on the background measures was compared using an independent samples *t* test. When the data were not normally distributed, nonparametric Mann-Whitney *U* tests were conducted. For dual task digit recall performance, a two-way mixed analysis of variance (ANOVA) was conducted with group (carriers vs. healthy controls) and task (single vs. dual) entered as factors. *Post hoc* analysis was conducted using Bonferroni *t* tests.

The performance on tasks that significantly differentiated between the two groups was then entered into a hierarchical multiple regression models to determine the proportion of variance that they could account for across groups. Finally, those tests that explained the largest proportion of variance across groups entered receiver operating characteristic (ROC) analysis to determine their sensitivity and specificity.

RESULTS

Background neuropsychological measures

Table 2 shows the means and standard deviations for the performance of the two groups on the background neuropsychological measures. The comparisons between groups

Table 2. Means and standard deviations in parentheses for the background measures performed by the carriers and non-carrier controls

	Carriers (<i>n</i> = 39)	Non-carrier controls (<i>n</i> = 29)	Test statistic	<i>p</i>
Verbal Learning				
Maximum Length (max = 10)	8.95 (1.3)	10.00 (0)	304.50#	<.0001
Number of Lists (max = 10)	7.56 (2.7)	4.41 (1.5)	6.15*	<.0001
Delayed Recall (max = 10)	4.49 (1.4)	5.69 (0.9)	-4.19*	<.0001
Paired Associates				
Total correct (max = 24)	11.87 (4.2)	16.26 (2.3)	-5.56*	<.0001
Learning Recall Difficult Items (max = 8)	4.46 (3.2)	7.86 (2.0)	-5.30*	<.0001
Rey-Osterrieth Complex Figure Immediate Recall (max = 36)	14.14 (6.9)	14.48 (6.2)	-.21*	n.s.
WAIS Verbal IQ	87.82 (11.5)	92.2 (14.2)	-1.41*	n.s.
Raven's APM Part A (max = 12)	9.23 (2.0)	8.83 (2.1)	498.50#	n.s.
Boston Naming (max = 15)	13.15 (1.7)	13.48 (1.2)	535.50#	n.s.
WAIS Arithmetic (max = 10)	8.56 (1.6)	8.41 (1.6)	531.50#	n.s.
Verbal Fluency	11.56 (5.3)	10.93 (3.6)	0.55*	n.s.
M-WCST				
Errors	21.05 (7.3)	22.79 (8.6)	-0.89*	n.s.
Perseverative Errors	13.37 (6.0)	15.72 (7.6)	-1.42*	n.s.
Conceptual	11.05 (7.5)	12.76 (7.3)	-0.92*	n.s.
Categories (max = 6)	3.32 (1.4)	3.17 (1.5)	509.00#	n.s.
Trail Making Part A				
Errors (max = 24)	0.11 (0.4)	0.14 (0.6)	531.00#	n.s.
Time (seconds)	69.36 (49.0)	69.90 (41.2)	-0.05*	n.s.
Cancellation As				
Omissions	0.26 (0.6)	0.62 (1.9)	531.00#	n.s.
Time (seconds)	36.47 (16.1)	38.00 (16.0)	-0.39*	n.s.

WAIS = Wechsler Adult Intelligence Scale; APM = Advanced Progressive Matrices; M-WCST = Modified Wisconsin Card Sorting Test; * = Independent Samples T-test; # = Mann-Whitney U-Test.

revealed that the carriers had significantly poorer memory performance on verbal learning and paired associates than the healthy controls. However, the two groups did not significantly differ in terms of recall of the Rey-Osterrieth Complex Figure. The performance of the carriers did not significantly differ from the healthy controls on any of the other background measures. Therefore, the standard neuropsychological assessment unveiled amnesic deficits which had gone unnoticed by the carriers and their relatives.

Dual Task Paradigm

Table 1 shows the individual digit span means and standard deviations for the carriers and non-carrier controls. An independent samples *t* test revealed the carriers and controls did not significantly differ in terms of digit span.

Dual Task Performance

The single and dual task digit recall performance of the groups is shown in Table 3. The mixed ANOVA model revealed a significant main effect of group, $F(1,66) = 14.34$; $p < .0001$, $\eta_p^2 = .18$; condition, $F(1,66) = 14.29$; $p < .0001$; $\eta_p^2 = .18$ and a significant two-way interaction, $F(1,66) = 5.65$; $p < .05$, $\eta_p^2 = .08$. *Post hoc* Bonferroni analysis revealed that the two groups did not significantly differ in terms of single task performance thus confirming that both groups performed the task at their own capacity. In terms of dual task

performance, the carriers performed significantly more poorly than the controls ($p < .0001$). Moreover, the carriers showed a significant dual task drop in terms of digit recall performance from single to dual task conditions ($p < .0001$), whereas the non-carrier controls did not.

To ascertain the incremental variance associated with including dual task digit recall, verbal learning delayed recall and paired associates learning recall when identifying group differences, performance on these tasks was entered into a hierarchical multiple regression models using the enter method (see Table 4). For the carriers, dual digit recall explained 19.6% of the variance. When verbal learning delayed recall was added to the model, it explained an additional 9.4% of the variance. When both verbal learning delayed recall and paired associates learning recall were added to the model, it explained an additional 5.1% of the variance but verbal learning delayed recall was not a significant predictor. Therefore, the final model which includes dual digit recall and paired associates

Table 3. Mean percentage correct across trials on single task and dual task digit recall performance with standard deviations in parentheses for the two groups

	Carriers (<i>n</i> = 39)	Non-carrier controls (<i>n</i> = 29)
Single task	90.78 (8.56)	94.99 (7.1)
Dual task	83.24 (12.14)	93.27 (6.7)

Table 4. Regression model for the carriers versus the non-carrier controls on the digit recall and memory measures

Predictor variables	<i>R</i>	<i>R</i> ²	Adjusted <i>R</i> ²	<i>R</i> ² Change	<i>F</i> (<i>p</i>)
DD only	0.443	0.196	0.184	0.196	16.08 (<.0001)
DD and VL	0.538	0.290	0.268	0.094	13.25 (<.0001)
DD, VL and PA	0.583	0.340	0.309	0.051	11.01 (<.0001)

DD = Dual Digit; VL = Verbal Learning Delayed Recall; PA = Paired Associates Learning.

learning recall as predictors significantly improves the ability to predict the proportion of variance between carriers and non-carrier controls.

The carriers recruited for the study did not report any memory or other cognitive complaints. Yet, formal neuropsychological assessment revealed that some presented with episodic memory impairments. It was therefore necessary to investigate the classification power of the measures that explained the largest proportion of variance across the carriers with and without episodic memory impairments at the individual level. The carriers were classified as symptomatic ($n = 20$) if they scored more than 1 *SD* below the mean of the 29 non-carrier controls on verbal learning delayed recall (mean = 5.69; *SD* = 0.93) and asymptomatic ($n = 19$) if they scored less than 1 *SD* from the non-carrier control mean. This was based on the recent recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup who suggest that individuals with MCI typically perform 1 to 1.5 *SD* below the mean for age- and education-matched controls (Albert et al., 2011). Area under the curve analysis was then carried out to investigate whether

performance on the episodic memory tasks and dual task digit recall was able to classify individuals into these different groups correctly. Table 5 demonstrates the results of this analysis. For the carriers without memory impairments, this procedure resulted in a dramatic drop in the classification power of the memory tests but not of the dual tasking measure, which provided 68% sensitivity and 72% specificity for conversion to FAD.

DISCUSSION

Previous studies of dual task performance have demonstrated that patients in the early stages of AD show significant dual task impairments (Baddeley et al., 1986, 1991; Della Sala et al., 2010; MacPherson et al., 2007). In the current experiment, individuals who were carriers of the E280A presenilin-1 mutation but did not meet the criteria for AD showed significant dual task decrements compared with healthy non-carrier controls. Further analysis revealed that dual task performance and paired associated learning recall explained the largest proportion of the variance between the carriers

Table 5. ROC analysis with the dual digit and episodic memory variables that explained the largest proportion of the variance across groups

	All carriers vs. Non-carrier controls ($n = 39$)	Carriers <i>with</i> memory impairment vs. Non-carrier controls ($n = 20$)	Carriers <i>without</i> memory impairment vs. Non-carrier controls ($n = 19$)
Dual Digit			
Criterion	>93.18	≤86.36	≤93.18
Sensitivity	72.41	75.00	68.42
Specificity	76.92	82.76	72.41
AUC (<i>p</i>)	0.76 (<.001)	0.85 (<.001)	0.67 (<.05)
PPV	78.9	75.0	61.9
NPV	70.0	82.8	77.8
Verbal Learning Delayed Recall			
Criterion	>4	≤4	≤5
Sensitivity	89.66	100	53.63
Specificity	51.28	89.66	58.62
AUC (<i>p</i>)	0.76 (<.001)	0.97 (<.001)	0.51 (n.s.)
PPV	87.0	87.0	45.5
NPV	57.8	100.0	65.4
Paired Associates Learning Recall Difficult Items			
Criterion	≤6	≤3	≤6
Sensitivity	74.4	85.0	47.4
Specificity	75.9	93.1	75.9
AUC (<i>p</i>)	0.80 (<.001)	0.99 (<.001)	0.62 (n.s.)
PPV	80.6	90.5	58.8
NPV	68.8	96.4	71.0

and controls. These findings suggest that deterioration in the dual task co-ordination mechanism characterizes E280A-related familial AD in its very early stages.

Although the carriers reported no memory complaints as documented by a self-report and family questionnaire, some individuals did show episodic memory impairments when assessed clinically. Therefore, the carriers were subdivided into those individuals with episodic memory impairments and those without, and area under the curve analysis was conducted. The analysis revealed that splitting carriers according to the presence or absence of memory impairments greatly impacted on the classification power of these standard memory tests (something that is expected from this manipulation) but did not modify the classification power of the dual task variable to the same extent. Therefore, when only the asymptomatic carriers were compared with the non-carriers, that is, individuals who have memory impairments are removed from the analysis, the dual task digit recall combines acceptable levels of sensitivity (68%) and specificity (72%) for carriers who are asymptomatic based on subjective and objective cognitive measures, and yet will go on to develop FAD (see the final column of Table 5). These findings suggest that dual task digit recall performance might be a preclinical marker of AD whereas performance on verbal learning tasks appears to be an early clinical marker of the disease. Taken together, the results presented here suggest that combining these two tasks in the assessment both the preclinical and early clinical characteristics of the disease could be captured, reducing by this means false positives and false negatives.

The dual task costs reported in the carriers do not appear to be related to their performance on the background neuropsychological measures included in this study. The carriers only significantly differed in their performance on the episodic memory measures compared with controls and not on the measures of IQ, executive function or speed of processing. Moreover, the carriers were matched in terms of MMSE scores with the healthy non-carrier controls. This is in line with our previous work with sporadic AD patients which has also shown that dual task performance is not influenced by MMSE scores, for example, MacPherson et al. (2007). However, performance on other neuropsychological measures and their association with dual task performance in our sporadic AD patients has not typically been examined.

It could be argued that the dual task deficits reported in AD patients (and some ageing studies) is simply a consequence of a generalized, diminished cognitive processing resource, that is, speed of processing, rather than an impairment in a specific mechanism responsible for co-ordinating the performance of two tasks at the same time. However, in the current study, the carrier and non-carrier groups did not significantly differ in their speed of processing abilities which were assessed using the Trail Making Test Part A and Cancellation As. This suggests that the dual task deficit in our carrier group was not simply due to slower processing speed. Although this evidence is *post hoc*, speed of processing differences between AD patient and control groups performing the dual task

paradigm does merit further investigation, to add to our confidence that the AD-related dual task effects are not simply due to difficulties in switching between tasks due to slower speed of processing.

Lopera et al. (1997) propose that E280A familial AD is similar to late-onset sporadic AD in terms of the majority of its characteristics. Therefore, it could be argued that our asymptomatic carriers are at the equivalent stage in their disease progression as individuals with pre-mild cognitive impairment. As some of these individuals will eventually convert to sporadic AD, dual tasking may be useful for detecting cognitive changes in this vulnerable group. Some previous studies of dual task abilities in mild cognitive impairment (MCI) in sporadic AD have reported significant dual task decrements compared with healthy controls (Dannhauser et al., 2005; Holtzer et al., 2004; Ritchie, Artero, & Touchon, 2001), yet others have not (Lopez et al., 2006; Nordlund et al., 2005; Pettersson, Olsson, & Wahlund, 2005). Our recent work using a similar dual-task paradigm did not find a significant difference between individuals with MCI and a healthy control group (Foley, Kaschel, Logie, & Della Sala, 2011). However, the MCI group were variable in their dual task performance and Foley et al. (2011) suggest that the MCI individuals who perform dual tasking well may have stable deficits longitudinally, while those who perform dual tasking poorly will be more likely to convert to AD (see also Robert et al., 2006). Another explanation for the different findings in the current study and our previous work (Foley et al., 2011) may be that the dual-task deficit demonstrated in our FAD patients is associated with the E280A mutation in the presenilin-1 gene rather than an early AD-related dual-task deficit. Indeed, other studies suggest that there may be phenotypic differences between genetic and sporadic AD (Holmes, 2002; Mosconi et al., 2003).

There may be other confounds which contribute to the poor performance of our asymptomatic carriers on dual tasking such as depression or test anxiety. Although the participants were blind to their status, it may be that the asymptomatic carriers suffer from low or depressed mood. However, in this study, our carriers and non-carrier controls did not significantly differ in terms of their level of depression. Moreover, our previous work has shown that individuals with chronic depression do not show dual task deficits. Of interest, this remains the case even when the chronically depressed individuals were matched for episodic memory performance with AD patients (Kaschel, Logie, Kazen, Della Sala, 2009). The issue of test anxiety may also affect dual task performance. However, the asymptomatic carriers and non-carrier controls were drawn from the same rural community and were subjected to the equivalent longitudinal neuropsychological assessment, and so test anxiety is likely to have affected the two groups in a similar manner.

In summary, the current findings provide evidence that carriers of the E280A genetic mutation show a specific impairment in performing two tasks simultaneously. These carriers performed as well as non-carrier controls on all background neuropsychological tests except the episodic

memory measures, suggesting that dual task impairments are a fundamental characteristic of AD and may be an early indicator for the diagnosis of E280A familial Alzheimer's disease in genetic carriers. The results also showed that dual task performance identifies asymptomatic carriers better and earlier than episodic memory tasks. Remarkably, unlike episodic memory measures, dual tasking has the additional advantage that impairments do not occur in healthy adult ageing.

ACKNOWLEDGMENTS

M.A.P.'s work is currently supported by a grant from the Neuroscience Program call of the "San Paolo Foundation." The study is also sponsored by Colciencias Grants 1115-408-20512 and 1115-343-19127 awarded to the Neuroscience Group, University of Antioquia, Colombia, in collaboration with M.A.P. and S.D.S. The information presented in this manuscript and the manuscript itself has never been published either electronically or in print. The authors have no conflict of interest to declare.

REFERENCES

- Acosta-Baena, N., Sepulveda-Falla, D., Lopera-Gómez, C.M., Jaramillo-Elorza, M.C., Moreno, S., Aguirre-Acevedo, D.C., ... Lopera, F. (2011). Pre-dementia clinical stages in presenilin 1 E280A familial early-onset Alzheimer's disease: A retrospective cohort study. *Lancet Neurology*, 10, 213–220. doi:10.1016/S1474-4422(10)70323-9
- Aguirre-Acevedo, D.C., Gómez, R.D., Moreno, S., Henao-Arboleda, E., Motta, M., Muñoz, C., ... Lopera, F. (2007). Validity and reliability of the CERAD-Col neuropsychological battery. *Revista de Neurologia*, 45, 655–660. PMID: 18050096
- Albert, M.S., DeKosky, S.T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H.H., Fox, N.C., ... Phelps, C.H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia*, 7, 270–279. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008
- Alzheimer's Disease Collaborative Group. (1995). The structure of the presenilin 1 (S182) gene and identification of six novel mutations in early onset AD families. *Nature Genetics*, 11, 219–222. doi:10.1038/ng1095-219
- Anderson, M., Bucks, R.S., Bayliss, D.M., & Della Sala, S. (2011). Effect of age on dual-task performance in children and adults. *Memory & Cognition*, 39, 1241–1252. doi:10.3758/s13421-011-0099-7
- Ardila, A., Lopera, F., Rosselli, M., Moreno, S., Madigral, L., Arango-Lasprilla, J.C., ... Kosik, K.S. (2000). Neuropsychological profile of a large kindred with familial Alzheimer's Disease caused by the E280A single presenilin-1 mutation. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15, 515–528. doi:10.1093/arclin/15.6.515
- Ardila, A., Rosselli, M., & Puente, A. (1994). *Neuropsychological evaluation of the Spanish speaker*. New York: Plenum Press.
- Baddeley, A.D. (1986). *Working memory*. Oxford: Oxford University Press.
- Baddeley, A.D., Bressi, S., Della Sala, S., Logie, R.H., & Spinnler, H. (1991). The decline of working memory in Alzheimer's disease: A longitudinal study. *Brain*, 114, 2521–2542. doi:10.1093/brain/114.6.2521
- Baddeley, A.D., & Logie, R.H. (1999). Working memory: The multicomponent model. In A. Miyake & P. Shah (Eds.), *Models of working memory* (pp. 28–61). New York: Cambridge University Press.
- Baddeley, A.D., Logie, R., Bressi, S., Della Sala, S., & Spinnler, H. (1986). Dementia and working memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 38A, 603–618. doi:10.1080/14640748608401616
- Craik, F.I.M. (1994). Memory changes in normal aging. *Current Directions in Psychological Sciences*, 3, 155–158. Stable URL: <http://www.jstor.org/stable/20182295>
- Dannhauser, T.M., Walker, Z., Stevens, T., Lee, L., Seal, M., & Shergill, S.S. (2005). The functional anatomy of divided attention in amnesic mild cognitive impairment. *Brain*, 128, 1418–1427. doi:10.1093/brain/awh413
- Della Sala, S., Baddeley, A., Papagno, C., & Spinnler, H. (1995). Dual-task paradigm: A means to examine the central executive. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 769, 161–171. doi:10.1111/j.1749-6632.1995.tb38137.x
- Della Sala, S., Cocchini, G., Logie, R.H., Allerhand, M., & MacPherson, S.E. (2010). Dual task during encoding, maintenance, and retrieval in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 19, 503–515. doi:10.3233/JAD-2010-1244
- Foley, J.A., Kaschel, R., Logie, R.H., & Della Sala, S. (2011). Dual task performance in Alzheimer's disease, Mild Cognitive Impairment and normal ageing. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26, 340–348. doi:10.1093/arclin/acr032
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., & McHugh, P.R. (1975). "Mini-Mental State" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189–198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Grady, C.L., Haxby, J.V., Horwitz, B., Sundaram, M., Berg, G., Schapiro, M., ... Rapoport, S.I. (1988). Longitudinal study of the early neuropsychological and cerebral metabolic changes in dementia of the Alzheimer type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 10, 576–596. doi:10.1080/01688638808402796
- Greene, J.D., Baddeley, A.D., & Hodges, J.R. (1996). Analysis of the episodic memory deficit in early Alzheimer's disease: Evidence from the doors and people test. *Neuropsychologia*, 34, 537–551. doi:10.1016/0028-3932(95)00151-4
- Greene, J.D., Hodges, J.R., & Baddeley, A.D. (1995). Autobiographical memory and executive function in early dementia of the Alzheimer's type. *Neuropsychologia*, 33, 1647–1670. doi:10.1016/0028-3932(95)00046-1
- Holmes, C. (2002). Genotype and phenotype in Alzheimer's disease. *The British Journal of Psychiatry*, 180, 131–134. doi:10.1192/bjp.180.2.131
- Holtzer, R., Burright, R.G., & Donovan, P.J. (2004). The sensitivity of dual-task performance to cognitive status in aging. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10, 230–238. doi:10.1017/S1355617704102099
- Kaplan, E.F., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1983). *The Boston naming test* (2nd ed.). Philadelphia: Lea and Febiger.
- Kaschel, R., Logie, R.H., Kazen, M., & Della Sala, S. (2009). Alzheimer's disease, but not ageing or depression, affects dual-tasking. *Journal of Neurology*, 256, 1860–1868. doi:10.1007/s00415-009-5210-7
- Largen, J.W., Jr. (1984). Longitudinal changes in intellectual memory, and perceptual functions in dementia of the Alzheimer's type. *International Journal of Neuroscience*, 24, 313–314. doi:10.3109/00207458409089824

- Lemere, C.A., Lopera, F., Kosik, K.S., Lendon, C.L., Ossa, J., Saido, T.C., ... Arango, J.C. (1996). The E280A presenilin 1 Alzheimer mutation produces increased A beta 42 deposition and severe cerebellar pathology. *Nature Medicine*, 2, 1146–1150. doi:10.1038/nm1096-1146
- Lendon, C.L., Martinez, A., Behrens, I.M., Kosik, K.S., Madrigal, L., Norton, J., ... Lopera, F. (1997). E280A PS-1 mutation causes Alzheimer's disease but age of onset is not modified by ApoE alleles. *Human Mutation*, 10, 186–195. doi:10.1002/(SICI)1098-1004(1997)10:3<186::AID-HUMU2>3.0.CO;2-H
- Logie, R.H., Cocchini, G., Della Sala, S., & Baddeley, A. (2004). Is there a specific executive capacity for dual task coordination? Evidence from Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 18, 504–513. doi:10.1037/0894-4105.18.3.504
- Logie, R.H., Della Sala, S., MacPherson, S.E., & Cooper, J. (2007). Dual task demands on encoding and retrieval processes: Evidence from healthy adult ageing. *Cortex*, 43, 159–169. doi:10.1016/S0010-9452(08)70453-2
- Lopera, F., Ardila, A., Martinez, A., Madrigal, L., Arango-Viana, J.C., Lemere, C.A., ... Kosik, K.S. (1997). Clinical features of early-onset Alzheimer disease in a large kindred with an E280A presenilin-1 mutation. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 277, 793–799. doi:10.1001/jama.1997.03540340027028
- Lopez, O.L., Becker, J.T., Jagust, W.J., Fitzpatrick, A., Carlson, M.C., DeKosky, S.T., ... Kuller, L.H. (2006). Neuropsychological characteristics of mild cognitive impairment subgroups. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77, 159–165. doi:10.1136/jnnp.2004.045567
- MacPherson, S.E., Della Sala, S., Logie, R.H., & Wilcock, G.K. (2007). Specific AD impairment in concurrent performance of two memory tasks. *Cortex*, 43, 858–865. doi:10.1016/S0010-9452(08)70685-3
- Mosconi, L., Sorbi, S., Nacmias, B., De Cristofaro, M.T., Fayyaz, M., Cellini, E., ... Pupi, A. (2003). Brain metabolic differences between sporadic and familial Alzheimer's disease. *Neurology*, 61, 1138–1140. doi:urn:ISSN:0028-3878
- Nelson, H.E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex*, 12, 313–324. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1009768>
- Nordlund, A., Rolstad, S., Hellstrom, P., Sjogren, M., Hansen, S., & Wallin, A. (2005). The Gotenborg MCI study: Mild cognitive impairment is a heterogeneous condition. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76, 1485–1490. doi:10.1136/jnnp.2004.050385
- Osterrieth, P.A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe: Contribution a l'etude de la perception et de la memoire. *Archives de Psychologie*, 30, 206–356. doi:apa.org/?uid=1946-02126-001
- Park, D.C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N.S., Smith, A.D., & Smith, P.K. (2002). Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychology & Aging*, 17, 299–320. doi:apa.org/journals/pag/17/2/299
- Park, D.C., Smith, A.D., Lautenschlager, G., Earles, J.L., Frieske, D., Zwahr, M., & Gaines, C.L. (1996). Mediators of long-term memory performance across the life span. *Psychology & Aging*, 11, 621–637. doi:10.1037/0882-7974.11.4.621
- Pettersson, A.F., Olsson, E., & Wahlund, L.O. (2005). Effect of divided attention on gait in subjects with and without cognitive impairment. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 20, 58–62. doi:10.1177/0891988706293528
- Raven, J.C. (1982). *Revised manual for Raven's progressive matrices and vocabulary scale*. Windsor, UK: NFER Nelson.
- Reitan, R.M., & Wolfson, D. (1993). *The Halstead-Reitan neuropsychological test battery: Theory and clinical interpretation* (2nd ed.). Tucson, AZ: Neuropsychology Press.
- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Archives de Psychologie*, 28, 340. Retrieved from <http://psycnet.apa.org/psycinfo/1943-03814-001>
- Ringman, J.M., Medina, L.D., Rodriguez-Agudelo, Y., Chavez, M., Lu, P., & Cummings, J.L. (2009). Current concepts of mild cognitive impairment and their applicability to persons at-risk for familial Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 6, 341–346. doi:10.2174/156720509788929336
- Ritchie, K., Artero, S., & Touchon, J. (2001). Classification criteria for mild cognitive impairment: A population-based validation study. *Neurology*, 56, 37–42. Retrieved from <http://www.neurology.org/content/56/1/37.full.html>
- Robert, P.H., Berr, C., Volteau, M., Bertogliati, C., Benoit, M., Sarazin, M., Legrain, S., & Dubois, B. (2006). Apathy in patients with mild cognitive impairment and the risk of developing dementia of Alzheimer's disease: A one year follow-up study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 108, 733–736. doi:10.1016/j.clineuro.2006.02.003
- Sebastian, M.V., Menor, J., & Elosua, M.R. (2006). Attentional dysfunction of the central executive in AD: Evidence from dual task and perseveration errors. *Cortex*, 42, 1015–1020. doi:10.1016/S0010-9452(08)70207-7
- Spinnler, H., & Della Sala, S. (1988). The role of clinical neuropsychology in the neurological diagnosis of Alzheimer's disease. *Journal of Neurology*, 235, 258–271. doi:10.1007/BF00314172
- Sumerall, S.W., Timmons, P.L., James, A.L., Ewing, M.J., & Oehlert, M.E. (1997). Expanded norms for the Controlled Oral Word Association Test. *Journal of Clinical Psychology*, 53, 517–521. doi:10.1002/(SICI)1097-4679(199708)53:5<517::AID-JCLP14>3.0.CO;2-H
- Wechsler, D. (1945). A standardized memory test for clinical use. *Journal of Psychology*, 19, 87–95. doi:10.1080/00223980.1945.9917223
- Wechsler, D. (1981). *Wechsler adult intelligence scale-revised*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1997). *WAIS-III administration and scoring manual*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Welsh, K., Butters, N., Hughes, J., Mohs, R., & Heyman, A. (1991). Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Archives of Neurology*, 48, 278–281. Retrieved from <http://archneur.ama-assn.org/cgi/reprint/48/3/278>
- Wicklund, A.H., Rademaker, A., Johnson, N., Weitner, B.B., & Weintraub, S. (2007). Rate of cognitive change measured by neuropsychologic test performance in 3 distinct dementia syndromes. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 21, S70–S78. doi:10.1097/WAD.0b013e31815bf8a5
- Yesavage, J.A. (1988). Geriatric depression scale. *Psychopharmacology Bulletin*, 24, 709–711. PMID:3249773

Dual Memory Task Impairment in E280A Presenilin-1 Mutation Carriers

Sarah E. MacPherson^{a,b,*}, Mario A. Parra^{a,b,c,d,e,f}, Sonia Moreno^c, Francisco Lopera^c and Sergio Della Sala^{a,b}

^a*Human Cognitive Neuroscience, Department of Psychology, University of Edinburgh, UK*

^b*Centre for Cognitive Ageing and Cognitive Epidemiology, University of Edinburgh, UK*

^c*Neuroscience Group, University of Antioquia, SIU (Sede de Investigaciones Universitaria), Antioquia, Medellin, Colombia*

^d*Scottish Dementia Clinical Research Network, NHS Scotland, UK*

^e*Alzheimer Scotland Dementia Research Centre, University of Edinburgh, UK*

^f*UDP-INECO Foundation Core on Neuroscience (UIFCoN), Diego Portales University, Santiago, Chile*

Handling Associate Editor: J. Wesson Ashford

Accepted 2 September 2014

Abstract. Patients with sporadic Alzheimer's disease (AD) are impaired in their ability to perform two tasks concurrently compared to healthy younger and older adults, despite being able to successfully perform the tasks on their own reasonably well. Dual task impairments have also been found in those individuals with an E280A presenilin-1 genetic mutation but who do not yet meet the criteria for AD. The aim of the current study is to determine whether this dual task deficit is specific to the given combination of tasks performed simultaneously or whether it reflects a general deficit in the ability to coordinate two tasks. Thirty-one carriers of the gene mutation who did not meet the criteria for AD and 38 non-carriers were asked to perform two memory tasks simultaneously. The familial AD carriers showed significant dual task decrements compared to those family members without the gene mutation. The findings support the notion that a deficit in the mechanism responsible for coordinating the performance of two tasks may be a clinical marker for the early detection of AD due to the E280A presenilin-1 gene mutation.

Keywords: Dual task, familial Alzheimer disease, human, presenilin 1 (Alzheimer disease 3), working memory

INTRODUCTION

The ability to perform two tasks at the same time is commonly impaired in individuals in the early stages of Alzheimer's disease (AD), even though they can typically perform the two tasks on their own relatively well [1–7]. This dual task impairment is not, however, evident in healthy older adults, who are able to perform the same tasks simultaneously with very little decrement in performance on either task [1, 2, 4–6]. This suggests that dual task impairment is a feature of AD

but not healthy adult aging (for a discussion see [8] and [9]).

In this dual task paradigm, typically each participant performs the tasks at their own individual ability levels to ensure that the AD patients and healthy younger and older adults are matched in terms of single task performance. This ensures that any dual task impairments found in AD patients are distinct from single task differences between the patients and healthy control groups. Our previous work has also shown that the AD-related dual task decrements are not associated with the overall cognitive demands of the tasks as the dual task effect remains even when the demands of the two single tasks are reduced. In contrast, increasing the single task demands of the tasks has analogous effects

*Correspondence to: Sarah E. MacPherson, Human Cognitive Neuroscience, Department of Psychology, PPLS, University of Edinburgh, 7 George Square, Edinburgh, EH8 9JZ, UK. Tel.: +44 131 650 9862; Fax: +44 131 651 3230; E-mail: sarah.macpherson@ed.ac.uk.

on AD patients and healthy adults [4]. Moreover, as the disease progresses, the dual task impairment found in AD patients increases [1].

More recently, our work has also shown that the dual task impairment reported in sporadic AD is also evident in individuals with familial AD (FAD) due to a genetic E280A mutation in the presenilin-1 gene [10]. All carriers of this genetic mutation will develop an autosomic dominant familial AD which manifests itself clinically around 48 years of age and is similar to sporadic AD in terms of its clinical characteristics (see [11] for a clinical description of the disease). MacPherson et al. [10] demonstrated that individuals in this large extended family who were clinically diagnosed with FAD showed dual task decrements compared to non-carriers when asked to perform a digit recall task together with a paper and pencil tracking task. Importantly, those individuals who tested positive for the genetic mutation but who did not yet meet the criteria for AD or subjectively report memory difficulties also showed significant dual task decrements compared to non-carriers. These findings suggest that the clinical manifestation of FAD may begin well before it meets the standard criteria for the diagnosis of AD and dual task decrements may be an important clinical marker of early AD.

Yet, it remains unclear whether this dual-task impairment in FAD is specific to the combination of tasks the carriers of the genetic mutation were asked to perform rather than a general impairment in a coordination mechanism responsible for performing two tasks simultaneously. To investigate this AD-specific dual-task impairment further, the current study has adopted a dual task paradigm where individuals were asked to perform two *memory* tasks simultaneously (i.e., digit recall and visual pattern recall). In this paradigm, a preload procedure is adopted to prevent any general interference from competition from sensory input or response output channels. Participants are asked to hold in memory the stimuli for one memory task (preload task) while performing the immediate recall of the other memory task (interpolated task). We have shown that sporadic AD patients also show a dual task decrement when performing two demanding memory tasks simultaneously which are adjusted for individual ability levels, and yet healthy younger and older individuals show only a small impact on the performance of each task [6, 12]. In the current study, our memory plus memory dual task paradigm was administered to those individuals who test positive and those who test negative for the genetic mutation to examine whether the carriers' dual task impairment also generalizes to

the performance of two concurrent memory tasks and is due to an impairment in a coordination mechanism.

MATERIALS AND METHODS

Participants

Participants were members of a large extended family from the province of Antioquia in Colombia, South America who were enrolled in the FAD Research Program directed by the Neuroscience Group at the University of Antioquia, Colombia. Participants were genetically screened for the single mutation E280A in the preseniline-1 gene according to the Alzheimer's Disease Collaborative Group [13] methodology (see also [14, 15]) and categorized as carriers or non-carriers. One hundred percent of those individuals categorized as carriers of the genetic mutation will develop early-onset FAD [11]. Three pre-dementia stages of the disease have been identified in carriers of this mutation at 35, 38, and 44 years of age [16]. Thirty-one participants tested positive for the E280A mutation (carriers) and 38 participants tested negative for the E280A mutation (non-carrier group). The carriers did not report any subjective complaints of memory difficulties and neither the carriers nor the non-carriers had any history of neurological or psychiatric disorders. All participants scored ≥ 26 on the Mini-Mental State Examination (MMSE; [17]). Their genetic status was not made clear to the neuropsychologist carrying out the assessment protocol until after completion.

Table 1 demonstrates the demographic characteristics of the carriers and non-carriers. The carrier and non-carrier groups did not significantly differ in terms of their age or years of full-time education. The two groups were also matched in terms of their MMSE scores and their scores on the short form of the Yesavage Geriatric Depression Scale [18]. The research was completed in accordance with the Declaration of Helsinki.

Background neuropsychological measures

Spanish-language versions of the background neuropsychological measures were administered to the carrier and non-carrier groups (see [19]). The following neuropsychological tests from the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease (CERAD; [20]) were administered: MMSE [17] to assess overall cognitive abilities, the Boston Naming Test [21] to assess naming abilities, and Memory for Words to assess episodic memory. Additional

Table 1
Means and standard deviations (SDs) for the demographic characteristics of the carriers and non-carriers

	Carriers (n = 31)		Non-Carriers (n = 38)		t	p
	Mean	SD	Mean	SD		
Age	35.45	6.33	38.03	8.10	-1.45	n.s.
Years of Education	9.77	4.33	9.47	3.45	0.32	n.s.
Gender (Male/Female)	9/22		8/30		0.59 ^a	n.s.
MMSE (max = 30)	29.41	0.73	29.54	0.85	1.18 ^b	n.s.
Yesavage Geriatric Depression Scale (max = 15)	1.62	3.01	1.72	2.87	0.11 ^b	n.s.

^aChi-square statistic. ^bMann-Whitney U-Test z score, MMSE, Mini-Mental State Examination.

neuropsychological tests included: The Wechsler Adult Intelligence Scale – Third Edition (WAIS-III; [22]) to assess IQ and the Raven's Advanced Progressive Matrices to assess nonverbal abstract reasoning [23]. Arithmetical abilities were assessed using the Arithmetic subtest from the WAIS [24] and speed of processing was assessed using Part A of the Trail Making Test [25] and the Cancellation As Test [26]. FAS Verbal Fluency Test (adapted from [27]) and the Modified Wisconsin Card Sorting Test [28] were administered to assess executive abilities. Further episodic memory measures included serial verbal learning [26], Paired Associates Learning Test from the Wechsler Memory Scale [29], and the Rey–Osterrieth Complex Figure Test [30, 31].

Dual task paradigm

Evaluation of individual ability

Individual immediate and delayed digit and visual pattern spans were assessed for each participant as described below:

Immediate digit span. Participants were presented with sequences of digits spoken by a native Spanish speaker, at a rate of 2 digits per second. At the end of each list, participants were required to immediately recall out loud the sequences in the same order as they had previously heard them. First of all, participants were presented with three sequences of two digits and if two out of three sequences were correctly recalled, the sequence length was increased by one digit. Once individuals were no longer able to correctly remember two out of three sequences at a particular length, digit span was taken as the preceding sequence length (i.e., the maximum sequence length at which participants could correctly remember at least two out of the three sequences). There were no time limits to respond.

Delayed digit span. The same procedure to assess immediate digit span was used except there was a

delay of 15 seconds between presentation of the digit sequence and digit recall. A tone indicated to the participants that they should recall out loud the digit sequence in the same order as it had previously been presented.

Immediate visual pattern span. Participants were presented with black and white checkered patterns containing an equal number of black and white squares [32]. To avoid verbal encoding of the patterns, they did not resemble recognizable shapes such as letters or numbers. The patterns were presented for 3 seconds before being removed. Participants were then given the same grid but blank, and had to mark on it the previously filled squares. There were no time limits for recall. In the first instance, participants were presented with three patterns containing two black and two white squares. If participants correctly recalled one of the three patterns, the pattern size increased by one black and one white square. The assessment continued until participants were unable to recall the black squares on all three trials at a given level. The mean pattern size for the last three correctly recalled patterns was considered the immediate visual pattern span.

Delayed visual pattern span. Delayed visual pattern span was calculated using the same procedure as immediate visual pattern span with the exception of pattern recall taking place 15 seconds after the removal of the visual pattern presented.

Immediate and delayed single task

Single task performance was then measured for immediate digit recall, delayed digit recall, immediate visual pattern recall, and delayed visual pattern recall performed at the participant's individual ability level. For immediate digit recall and immediate visual pattern recall, participants performed 6 trials for each condition where they had to immediately recall at-span digit sequences or at-span visual pattern grids. For delayed

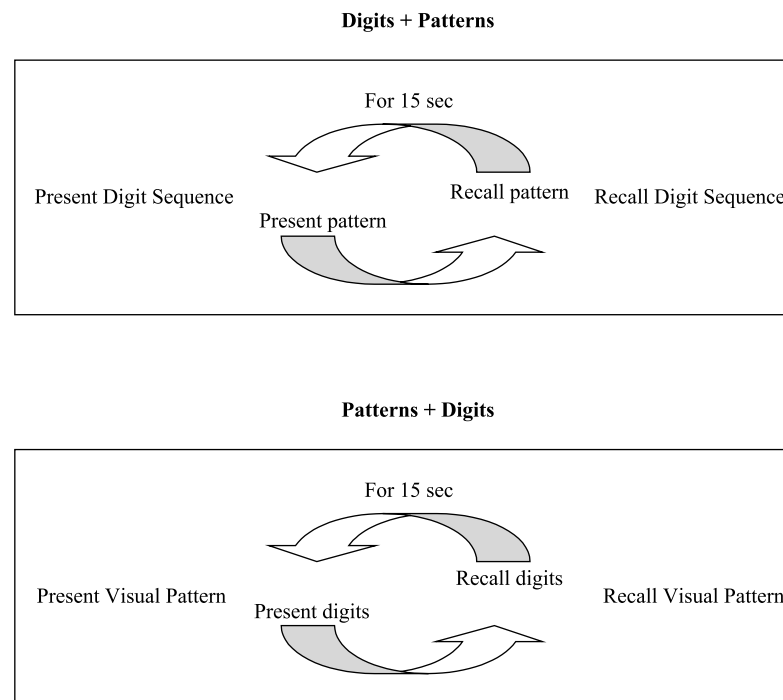


Fig. 1. The dual task combinations for the preload and interpolated tasks. The percentage change for each test was calculated separately: $\text{Percent change} = \frac{\text{Single task performance} - \text{dual task performance}}{\text{Single task performance}} \times 100$. Then the percentage change for each test was combined as follows: $\text{Combined percent change} = 100 - \frac{(\text{Percent change digit task} + \text{Percent change visual pattern task})}{2}$.

digit recall and delayed visual pattern recall, participants recalled the at-span digit sequence or visual pattern after a 15 second delay. The dependent variable for digit recall was the percentage of correctly recalled digits in the correct position within the sequence and the dependent variable for visual pattern recall was the percentage of correctly recalled squares in the correct position in the visual pattern. Again, there were 6 trials for each delayed single task condition.

Immediate and delayed dual task

To assess dual task performance, participants performed two dual task combinations where the following tasks were performed concurrently: 1) delayed digit recall (preload task) with immediate visual pattern recall (interpolated task); and 2) delayed visual pattern recall (preload task) with immediate digit recall (interpolated task). For each trial, the preload stimuli were presented to be remembered over a 15 second delay before being recalled. During that delay, the interpolated task was performed. See Fig. 1 for the two dual task combinations. When visual pattern recall was the interpolated task, participants typically had time to recall two patterns and when digit recall was the interpolated task, participants typically had time to recall

two digit sequences. Six trials were performed for each dual task combination. As in the single task conditions, the percentage accuracy for the dual task digit recall and visual pattern recall conditions was calculated.

Individual abilities levels were always evaluated first, followed by the single task conditions and finally the dual task conditions. Within the dual task paradigm, the presentation order of the tasks within each phase was randomized across individuals (e.g., single task: immediate digit recall, delayed digit recall, immediate visual pattern recall, and delayed visual pattern recall).

Statistical analyses

The performance of the carriers and non-carriers on the background neuropsychological measures was compared using independent samples t-tests when the data were normally distributed and nonparametric Mann-Whitney U-tests when the data were not normally distributed. As performance on the immediate and delayed digit recall and visual patterns under dual task conditions was not normally distributed, nonparametric Mann-Whitney U-tests were conducted to compare the two groups. Separate Wilcoxon signed ranks tests compared immediate single and dual task performance

(for the interpolated tasks) and delayed single and dual task performance (for the preload tasks) for each group. Spearman correlation coefficients were calculated to examine the relationships between dual task performance and performance on the background measures.

Receiver Operating Characteristics (ROC) analysis was also performed with those variables showing large and significant effects in the above mentioned analyses. This analysis was specifically aimed at identifying whether group differences found with these variables were also representative at the individual level. ROC driven cut-off values are more reliable for classifying individuals within group categories as they are drawn from curves which help visualize and understand the trade-off between high sensitivity and high specificity when discriminating between clinically normal and clinically abnormal populations [33].

RESULTS

Background neuropsychological measures

The means and standard deviations for the carriers and non-carriers on the background neuropsychological tests are shown in Table 2. In terms of episodic memory performance, the carriers performed significantly more poorly than the non-carriers on the serial verbal learning recall task where a list of 10 common

nouns is presented until participants can successfully recall all 10 words with a maximum of 10 repetitions: maximum words recalled in last trial (carrier median = 8.00, non-carrier median = 10.00), number of lists presented (carrier median = 6.00, non-carrier median = 4.50), and delayed recall 15–20 minutes later (carrier median = 4.00, non-carrier median = 5.00). However, no significant differences were found on the other episodic memory measures which included memory for words, paired-associates or recall of the Rey-Osterrieth Complex Figure. Therefore, the carriers demonstrated amnesic deficits on only one of the four episodic memory measures and neither the carriers nor their relatives reporting any subjective complaints of memory difficulties. In addition, the carriers did not perform significantly more poorly than the non-carriers on any of the background measures of intellect, naming, arithmetic, executive function, or speed of processing.

Dual task paradigm

Evaluation of individual ability

The individual immediate and delayed digit span and visual pattern span means and standard deviations for the carriers and non-carriers are in Table 3. The two groups did not significantly differ in terms of any of their spans: immediate digit span

Table 2
Means and standard deviations (SDs) for the background measures performed by the carriers and non-carriers

	Carriers (n = 31)		Non-Carriers (n = 38)		Test Statistic	p
	Mean	SD	Mean	SD		
Serial Verbal Learning						
Maximum Words Recalled (max = 10)	8.35	1.70	9.66	1.24	868.00 [#]	<0.0001
Number of Lists Presented (max = 10)	6.48	2.71	4.82	1.97	2.87*	<0.01
Delayed Recall (max = 10)	4.32	1.16	5.42	1.18	−3.31*	<0.005
Memory for Words						
Total Recall (max = 30)	18.76	4.52	20.51	3.09	−1.84*	n.s.
Delayed Recall (max = 10)	6.90	2.18	7.69	1.47	−1.66*	n.s.
Paired Associates						
Total Score (max = 21)	12.47	3.58	13.99	3.55	−1.76*	n.s.
Learning Recall Difficult Items (max = 8)	4.77	3.07	6.05	3.17	−1.69*	n.s.
Rey-Osterrieth Complex Figure	15.84	5.51	16.10	6.80	−0.17*	n.s.
Immediate Recall (max = 36)						
WAIS Full-Scale IQ	88.93	10.45	91.34	11.87	621.00 [#]	n.s.
Raven's APM Part A (max = 12)	9.48	1.78	9.15	1.69	394.50 [#]	n.s.
Boston Naming (max = 15)	13.59	0.98	12.94	1.71	413.00 [#]	n.s.
WAIS Arithmetic (max = 10)	8.89	1.34	8.50	1.48	385.50 [#]	n.s.
Verbal Fluency Total Words (Letter F)	12.07	4.99	11.83	4.44	0.20*	n.s.
M-WCST Perseverative Errors (max = 48)	13.93	6.38	12.83	5.65	0.73*	n.s.
Trail Making Part A Time (seconds)	59.43	35.52	54.91	24.75	471.00 [#]	n.s.
Cancellation As Time (seconds)	35.30	15.87	31.82	10.45	418.00 [#]	n.s.

WAIS, Wechsler Adult Intelligence Scale; APM, Advanced Progressive Matrices; M-WCST, Modified Wisconsin Card Sorting Test; n.s., not significant, *Independent Samples T-test. [#]Mann-Whitney U-Test.

Table 3
Means and standard deviations (SDs) for the carriers' and non-carriers' immediate and delayed digit spans and immediate and delayed visual pattern spans

	Carriers (n = 31)		Non-Carriers (n = 38)		Test Statistic	p
	Mean	SD	Mean	SD		
Immediate digit span	4.58	0.89	4.37	0.68	505.00 [#]	n.s.
Delayed digit span	4.74	0.82	4.39	0.76	1.83 [*]	n.s.
Immediate VPT span	4.52	1.36	4.76	1.38	628.50 [#]	n.s.
Delayed VPT span	4.71	1.47	4.97	1.59	624.50 [#]	n.s.

*Independent Samples T-test. [#]Mann-Whitney U-Test, VPT, Visual Pattern Test. n.s., not significant.

(carrier median = 4.00, non-carrier median = 4.00), immediate visual pattern span (carrier median = 4.00, non-carrier median = 4.50), delayed digit span (carrier median = 5.00, non-carrier median = 4.00), or visual pattern span (carrier median = 5.00, non-carrier median = 4.00).

Immediate and delayed single task

The mean percentage accuracy and standard deviations for immediate and delayed digit recall and visual pattern recall are shown in Table 4. Separate Mann-Whitney U-Tests revealed that the preclinical carriers recalled significantly fewer digits and significantly fewer squares than the non-carriers when recall was both immediate (carrier median = 95.83, non-carrier median = 100.00, $U = 817.50$; $z = 3.10$; $p < 0.005$ and carrier median = 91.66, non-carrier median = 97.42, $U = 890.00$; $z = 3.71$; $p < 0.0001$, respectively) and delayed (carrier median = 91.66, non-carrier median = 100.00, $U = 893.00$; $z = 3.77$; $p < 0.0001$ and carrier median = 90.00, non-carrier

median = 97.56, $U = 899.00$; $z = 3.82$; $p < 0.0001$, respectively).

Delayed digit recall (preload task) with immediate visual pattern recall (interpolated task)

In terms of dual task performance, the preclinical carriers recalled significantly fewer digits than the non-carriers under delayed recall conditions (carrier median = 70.83, non-carrier median = 93.33, $U = 1130.50$; $z = 6.55$; $p < 0.0001$). They also recalled significantly fewer squares than the non-carriers under immediate recall conditions (carrier median = 77.77, non-carrier median = 94.72, $U = 958.50$; $z = 4.46$; $p < 0.0001$). Additional separate analyses comparing single and dual task delayed digit recall performance and single and dual task immediate visual pattern recall performance for each group revealed that both carriers and non-carriers showed a significant dual task drop in performance on both tasks: delayed digit recall ($z = -4.78$, $p < 0.0001$, $z = -3.81$, $p < 0.0001$, respectively) and immediate visual pattern recall ($z = -4.27$, $p < 0.0001$, $z = -3.63$, $p < 0.0001$, respectively).

As the carriers and non-carriers significantly differed in terms of their single task performance, the two groups were compared on their dual task performance using a Univariate Analysis of Covariance (ANCOVA) with single task performance entered as a covariate. Since the data were not normally distributed, a bootstrapping procedure with 1,000 bootstrap resamples and 95% confidence intervals (CI) was performed on the data. The bootstrap results showed that carriers still recalled significantly fewer digits under delayed recall conditions ($F(1, 66) = 45.07$, $p < 0.0001$) and significantly fewer squares under immediate recall conditions than non-carriers ($F(1, 66) = 10.60$, $p < 0.005$) even when single task performance was controlled for.

Delayed visual pattern recall (preload task) with immediate digit recall (interpolated task)

Under delayed recall conditions, the pre-clinical carriers correctly recalled significantly fewer squares than

Table 4

Mean percentage accuracy with standard deviations (SDs) for digit recall and visual pattern recall under single and dual task conditions for carriers and non-carriers

	Carriers (n = 31)		Non-Carriers (n = 38)	
	Mean	SD	Mean	SD
Single task				
Immediate digit recall	93.61	7.36	97.92	4.26
Delayed digit recall	90.23	8.12	96.85	4.12
Immediate visual pattern recall	90.39	8.16	96.75	3.93
Delayed visual pattern recall	89.60	8.12	96.11	5.29
Dual task				
Immediate digit recall	82.42	11.85	93.54	5.51
Delayed digit recall	68.76	16.06	92.98	4.82
Immediate visual pattern recall	78.10	13.97	91.93	7.65
Delayed visual pattern recall	71.07	16.75	91.67	6.78

the non-carriers (carrier median = 72.22, non-carrier median = 93.33, $U = 1027.50$; $z = 5.30$; $p < 0.0001$). Digit recall also resulted in significantly fewer digits being correctly recalled by the pre-clinical carriers compared to the non-carriers under immediate recall conditions (carrier median = 84.61, non-carrier median = 95.83, $U = 940.00$; $z = 4.24$; $p < 0.0001$). When single and dual task performance for the preload and interpolated tasks was compared independently for the carrier and non-carrier groups, both groups showed a significant dual task drop under dual task conditions for both delayed visual pattern ($z = -4.49$, $p < 0.0001$, $z = -4.60$, $p < 0.0001$, respectively) and immediate digit recall ($z = -4.46$, $p < 0.0001$, $z = -4.71$, $p < 0.0001$, respectively). Table 4 demonstrates the mean percentage accuracy and standard deviations for the two groups performing under dual task conditions.

To account for the differences in single task performance, separate ANCOVAs were conducted on the dual task performance of the two groups on the preload and interpolated tasks with single task performance entered as a covariate. The bootstrap results confirmed that the carriers and non-carriers still significantly differed in terms of their dual task performance on delayed visual pattern recall ($F(1, 66) = 27.70$, $p < 0.0001$) and immediate digit recall ($F(1, 66) = 14.92$, $p < 0.0001$), even when single task performance was controlled for.

Overall dual task change

The overall percentage change in accuracy performance was calculated for each participant according to the formula in Fig. 2. A score of 100 indicates no change in performance between single and dual task conditions, a score above 100 means there is an improvement during dual tasking, and a score below 100 signifies there is a decline in performance when dual tasking. The overall change for both dual task paradigms is shown in Fig. 2. Mann-Whitney U-tests showed a significant main effect of group where the preclinical carriers showed a significantly greater dual task cost than non-carriers in both delayed digit recall with immediate visual pattern recall (carrier median = 81.45, non-carrier median = 96.86, $U = 1075.00$, $z = 5.86$, $p < 0.0001$) and delayed visual pattern recall with immediate digit recall (carrier median = 84.22, non-carrier median = 96.70, $U = 952.00$, $z = 4.38$, $p < 0.0001$). A Spearman's correlation coefficient was calculated to determine the relationship between the preclinical carriers' overall change scores for the two dual task paradigms (i.e., delayed digit recall with immediate

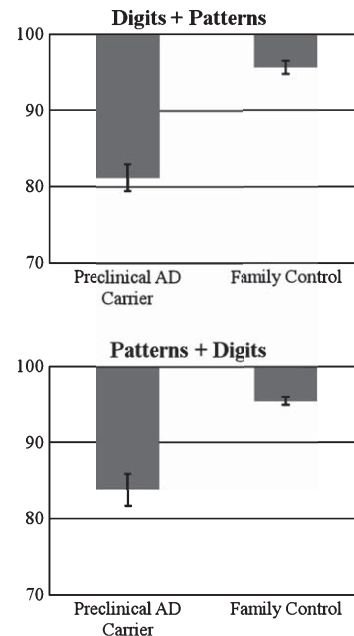


Fig. 2. Overall mean percentage change (with standard error bars) between single and dual task performance in digit recall and visual pattern recall combined.

visual pattern recall compared with delayed visual pattern recall with immediate digit recall). A significant positive correlation was found which was statistically significant ($r_s(29) = 0.42$, $p < 0.05$).

Correlational analyses

To examine whether there are any significantly relationships between overall dual task change and performance on the background measures in preclinical carriers, Spearman correlation coefficients were calculated (see Table 5). Significant positive correlations were found between both overall dual task change scores and immediate recall on the Rey-Osterrieth Complex Figure suggesting that poor dual task performance is associated with poor visuospatial memory. There was also a significant positive correlation between the delayed visual pattern recall with immediate digit recall paradigm and learning recall on paired-associate learning suggesting that poor performance on this dual task paradigm is associated with poor learning recall. Finally, there was a significant negative correlation between the delayed visual pattern recall with immediate digit recall paradigm and time taken on the cancellation As task suggesting that poor dual task performance using this paradigm is associated with slower processing speed.

Table 5
Spearman's correlations between overall dual task performance and performance on the background measures in pre-clinical carriers

	Delayed Digits/Immediate Visual Patterns	Delayed Visual Patterns/Immediate Digits
MMSE	0.15	0.20
Serial Verbal Learning		
Maximum Words Recalled	−0.09	0.08
Number of Lists Presented	−0.002	−0.32
Delayed Recall	0.10	0.37
Memory for Words		
Total Recall	0.09	0.17
Delayed Recall	0.13	0.14
Paired Associates		
Total Score	0.30	0.30
Learning Recall	0.34	0.42*
Difficult Items		
Rey-Osterrieth Complex Figure	0.42*	0.52**
Immediate Recall		
WAIS Full-Scale IQ	−0.02	0.25
Raven's APM Part A	0.16	0.29
Boston Naming	0.11	0.25
WAIS Arithmetic	−0.21	0.05
Verbal Fluency Total Words	0.15	0.20
M-WCST	−0.06	−0.34
Perseverative Errors		
Trail Making Part A Time	0.08	−0.08
Cancellation As Time	0.10	−0.43*

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, MMSE, Mini-Mental State Examination; WAIS, Wechsler Adult Intelligence Scale. APM, Advanced Progressive Matrices. M-WCST, Modified Wisconsin Card Sorting Test.

ROC analyses

ROC analysis was conducted to obtain the optimal cut-off values (i.e., leading to highest sensitivity and specificity) that would correctly classify carriers and non-carriers into their corresponding groups using performance on the delayed digit recall with immediate visual pattern recall, delayed visual pattern recall with immediate digit recall, and delayed recall on the serial verbal learning recall task. Table 6 and Fig. 3 show

the results of this area under the curve analysis. This confirmed that the delayed digit recall and immediate visual pattern recall dual task paradigm and the delayed visual pattern recall and immediate digit recall dual task paradigm combined more sensitivity and specificity for carriers than delayed serial verbal learning. A score below 89.97% in the delayed digit recall with immediate visual pattern recall was 8.45 times (i.e., likelihood ratio) more likely to identify carriers of the mutation than controls. The best cut-off value for the delayed serial verbal learning recall task only was only 3.16 times more likely to identify carriers of the mutation than controls.

DISCUSSION

Individuals in the early stages of sporadic AD have previously been reported to show significant dual task decrements [1, 2, 6, 7]. More recently, these dual task decrements have also been shown in familial AD due to a mutation in the E280A presenilin-1 gene as well as carriers of the genetic mutation who do not yet meet the criteria for AD [10]. The current study aimed to examine whether this carrier-related dual task decrement can be explained in terms of a deficit in the mechanism responsible for performing two tasks concurrently or whether it is specific to the task combination adopted in MacPherson et al. [10]. Indeed, when carriers and non-carriers of the genetic mutation were compared on the current dual task paradigm, combining two memory tasks yielded significantly larger dual task costs in carriers than the non-carriers. These results fit with the notion of preclinical FAD disrupting the general ability to coordinate two tasks simultaneously.

Although the carriers of the genetic mutation did not subjectively report any memory complaints, some individuals did show impairment on the serial verbal learning recall task. Nevertheless, these episodic memory impairments were not consistent across measures as the carriers did not show impairments on the memory for words, paired associate learning, and immediate recall of the Rey-Osterrieth Complex Figure tasks. Our

Table 6
ROC analysis with the two dual task paradigms and delayed verbal learning across the two groups

	Cut-off	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	Likelihood ratio
Delayed digit recall + Immediate VPT	<89.97	86.67	69.28% to 96.24%	89.74	75.78% to 97.13%	8.45
Delayed VPT + Immediate digit recall	<92.64	74.19	55.39% to 88.14%	81.58	65.67% to 92.26%	4.03
Serial Verbal Learning - Delayed	<4.500	52.63	28.86% to 75.55%	83.33	67.19% to 93.63%	3.16

Likelihood ratio = Sensitivity/(1-Specificity). VPT, Visual Pattern Test.

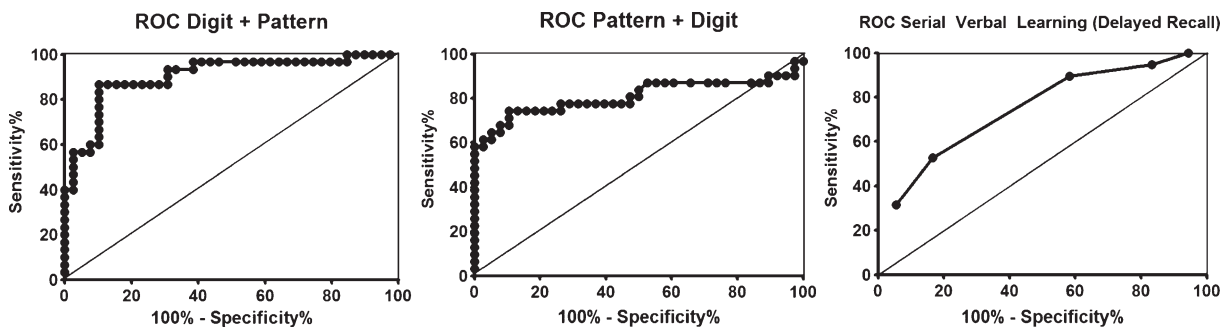


Fig. 3. ROC analysis involving the performance on the two dual task paradigms and delayed serial verbal learning recall for carriers and non-carriers.

previous work has shown that even carriers who do not show memory impairments can be classified as carriers using a dual task paradigm involving digit recall and tracking with acceptable levels of sensitivity (68%) and specificity (72%) [10]. In the current study, both dual task paradigms involving two memory tasks combined more sensitivity and specificity for carriers of the genetic mutation for FAD than the delayed serial verbal learning recall task. This current dual tasking approach boosted the classification power considerably bringing sensitivity to 74.4% and 86.67% and specificity to 85% and 89.74%. While these findings demonstrate that delayed serial verbal learning recall can successfully identify carriers of the genetic mutation, dual tasking provides a significant improvement in preclinical detection of carriers that had no cognitive complaints and were unaware of their health status by the time of testing. Therefore, dual task performance may be a suitable preclinical marker for individuals who will go on to develop FAD, even before episodic memory deficits are manifested.

The dual task impairment reported in our preclinical carriers is thought to be due to the coordination of two concurrent tasks rather than simply overloading memory. Previously we have shown that increasing load does not underlie the dual task impairment found in AD patients. Logie et al. [4] increased the demands of the digit recall and tracking tasks when they were performed singly and concurrently. They found that increasing the single task demands of the tasks had comparable effects in AD patients and healthy adults and no interaction between dual task demands and decrements was found. Therefore, the dual-task impairment reported in sporadic AD is thought to be associated with working memory rather than episodic memory impairments but further work is required to determine whether this is also the case in carriers of the FAD genetic mutation.

Although the current study attempted to equate the carrier and non-carrier groups for their single task performance on both memory tasks, the carrier groups performed significantly more poorly than the non-carriers under single and dual task conditions. It may be that the procedure for task titration typically used in our dual task work is not as sensitive in familial AD. Here the carrier group is at a much earlier stage of their disease and they have considerably fewer years of education compared to our previous patient groups. It should also be noted that the groups had lower than normal IQ on a Spanish language version of the Wechsler Adult Intelligence Scale – III [22] which has been normalized in Colombia using different age and education groups [34–38]. Research has shown that low socio-cultural background, including education and illiteracy, can affect performance on neuropsychological tests [39–42] with education differences of even one or 2 years affecting performance [43]. Populations from countries where individuals are poorly educated pose a challenge for neuropsychological assessment and should be treated with caution. However, while it could be argued that the dual task decrements found are simply inflated single task differences, when dual task performance was compared across the groups and single task performance was statistically controlled for, the dual task difference remained. This suggests that the dual task impairments found in our carrier groups are distinct from their single task differences.

As the carriers did not significantly differ from the non-carriers in terms of their MMSE scores (range 26–30), this implies that dual tasking is not associated with disease severity as assessed using the MMSE. Indeed, our previous work has also shown that dual task performance in both sporadic and familial AD is not associated with scores on the MMSE (e.g., [6, 10]). Of course, the MMSE has been demonstrated to have poor sensitivity to mild cognitive impairment [44–48].

Therefore, one cannot categorically conclude that dual task performance is not related to dementia severity, at least not in less severe individuals.

As the carriers did not show poorer performance compared to the non-carriers on the other background neuropsychological tests included in the study such as intellect, executive function, or speed of processing, dual task impairment would not appear to be linked with these other cognitive processes. Correlational analyses between the dual task overall change scores and the majority of these background neuropsychological tests did not reveal significant correlations in the preclinical carrier group. A significant positive correlation was found between dual task performance and the Rey-Osterrieth Complex Figure, which may be explained by the visuospatial memory component of this task and the Visual Pattern Test. The other significant correlations were not consistently found for both dual task paradigms. Future work should directly examine the relationship between dual task performance in AD and performance on other neuropsychological measures.

Familial AD due to the E280A presenilin-1 mutation is thought to be comparable with late-onset sporadic AD in terms of the majority of its features [11]. For that reason, carriers of the genetic mutation who are not yet displaying clinical characteristics of FAD could be considered the equivalent of pre-mild cognitive impairment in sporadic AD in terms of disease severity. Therefore, the dual task paradigm may be suitable for detecting cognitive change in individuals who will convert to sporadic AD with time. While significant dual task decrements have been reported in some studies of mild cognitive impairment (MCI) associated with sporadic AD compared to healthy controls [3, 49, 50], there are also other studies that have not reported MCI-related dual task costs [51–53]. Foley and colleagues [54] propose that MCI individuals who perform poorly when dual tasking are more likely to convert to AD compared to those who perform well (see also [55]). It could also be that the preclinical dual task impairment associated with the E280A mutation in the presenilin-1 gene is specific to this type of FAD rather than being a general indicator of early AD. Indeed, previous research has suggested that there may be phenotypic differences between familial and sporadic AD [56, 57]. Future work using a longitudinal design to assess MCI conversion to AD and dual task performance is necessary to test the hypothesis of dual tasking being a preclinical marker of AD.

A potential confound is the contribution of depression to poor dual tasking performance in our carriers

of the genetic mutation. Clinically, it remains difficult to differentiate between early AD and depression [58–62]. However, our participants were all blind to their genetic status and did not differ from the non-carriers in terms of their level of depression. In any case, our work has shown that individuals who suffer from chronic depression do not demonstrate significant dual task impairments, even when they are equated for performance on episodic memory measures with AD patients [63].

In summary, carriers of the E280A presenilin-1 gene mutation, who do not yet meet the criteria for AD, demonstrate significant dual task costs when they are asked to perform two tasks simultaneously (see also [10]). This is despite performing well on other background neuropsychological tests and the majority of episodic memory tasks administered. Our previous work has demonstrated that the failure to perform two tasks simultaneously in sporadic AD is due to a fundamental deficit in coordination rather than the specific combination of tasks performed at the same time [1, 2, 4, 6, 64, 65]. The current findings demonstrate that this same deficit in coordination is found in FAD.

ACKNOWLEDGMENTS

M.A.P. work is supported by Alzheimer's Society, Grant # AS-R42303. The study is also sponsored by Colciencias, Grants 1115-408-20512 and 1115-343-19127 awarded to the Neuroscience Group, University of Antioquia, Colombia in collaboration with M.A.P. and S.D.S. The project was also partially supported by ALFA Eurocaribbean Neurosciences Network, contract AML/B7-311/97/0666/II-0322-FA-FCD-FI-FC, in which S.D.S. and F.L. were partners. This work was conducted within the context of The University of Edinburgh Centre for Cognitive Ageing and Cognitive Epidemiology, part of the cross council Lifelong Health and Wellbeing Initiative (MR/K026992/1).

Authors' disclosures available online (<http://www.j-alz.com/disclosures/view.php?id=2538>).

REFERENCES

- [1] Baddeley AD, Bressi S, Della Sala S, Logie RH, Spinnler H (1991) The decline of working memory in Alzheimer's disease: A longitudinal study. *Brain* **114**, 2521-2542.
- [2] Baddeley AD, Logie R, Bressi S, Della Sala S, Spinnler H (1986) Dementia and working memory. *Q J Exp Psychol A* **38**, 603-618.
- [3] Holtzer R, Burright RG, Donovick PJ (2004) The sensitivity of dual-task performance to cognitive status in aging. *J Int Neuropsychol Soc* **10**, 230-238.

- [4] Logie RH, Cocchini G, Della Sala S, Baddeley A (2004) Is there a specific executive capacity for dual task coordination? Evidence from Alzheimer's disease. *Neuropsychology* **18**, 504-513.
- [5] Sebastian MV, Menor J, Elosua MR (2006) Attentional dysfunction of the central executive in AD: Evidence from dual task and perseveration errors. *Cortex* **42**, 1015-1020.
- [6] MacPherson SE, Della Sala S, Logie RH, Wilcock GK (2007) Specific AD impairment in concurrent performance of two memory tasks. *Cortex* **43**, 858-865.
- [7] Della Sala S, Cocchini G, Logie RH, Allerhand M, MacPherson SE (2010) Dual task during encoding, maintenance, and retrieval in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* **19**, 503-515.
- [8] Logie RH, Della Sala S, MacPherson S, Cooper J (2007) Dual task demands on encoding and retrieval processes: Evidence from healthy adult ageing. *Cortex* **43**, 159-169.
- [9] Anderson M, Bucks RS, Bayliss DM, Della Sala S (2011) Effect of age on dual-task performance in children and adults. *Mem Cognit* **39**, 1241-1252.
- [10] MacPherson SE, Parra MA, Moreno S, Lopera F, Della Sala S (2012) Dual task abilities as a possible preclinical marker of Alzheimer's disease in carriers of the E280A presenilin-1 mutation. *J Int Neuropsychol Soc* **18**, 1-8.
- [11] Lopera F, Ardilla A, Martínez A, Madrigal L, Arango-Viana JC, Lemere CA, Alangro-Lasprilla JC, Hincapié L, Arcos-Burgos M, Ossa JE, Behrens IM, Norton J, Lendon C, Goate AM, Ruiz-Linares A, Rosselli M, Kosik KS (1997) Clinical features of early-onset Alzheimer disease in a large kindred with an E280A presenilin-1 mutation. *JAMA* **277**, 793-799.
- [12] Cocchini G, Logie RH, Della Sala S, MacPherson SE, Baddeley AD (2002) Concurrent performance of two memory tasks: Evidence for domain specific working memory systems. *Mem Cognit* **30**, 1086-1095.
- [13] Alzheimer's Disease Collaborative, Group (1995) The structure of the presenilin 1 (S182) gene and identification of six novel mutations in early onset AD families. *Nat Genet* **11**, 219-222.
- [14] Lemere CA, Lopera F, Kosik KS, Lendon CL, Ossa J, Saido TC, Yamaguchi H, Ruiz A, Martínez A, Madrigal L, Hincapié L, Arango JC, Anthony DC, Koo EH, Goate AM, Selkoe DJ, Arango JC (1996) The E280A presenilin 1 Alzheimer mutation produces increased A beta 42 deposition and severe cerebellar pathology. *Nat Med* **2**, 1146-1150.
- [15] Lendon CL, Martínez A, Behrens IM, Kosik KS, Madrigal L, Norton J, Neuman R, Myers A, Busfield F, Wragg M, Arcos M, Arango Viana JC, Ossa J, Ruiz A, Goate AM, Lopera F (1997) E280A PS-1 mutation causes Alzheimer's disease but age of onset is not modified by ApoE alleles. *Hum Mutat* **10**, 186-195.
- [16] Acosta-Baena N, Sepulveda-Falla D, Lopera-Gómez CM, Jaramillo-Elorza MC, Moreno S, Aguirre-Acevedo DC, Saldarriaga A, Lopera F (2011) Pre-dementia clinical stages in presenilin 1 E280A familial early-onset Alzheimer's disease: A retrospective cohort study. *Lancet Neurol* **10**, 213-220.
- [17] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) Mini-Mental State" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* **12**, 189-198.
- [18] Yesavage JA (1988) Geriatric depression scale. *Psychopharmacol Bull* **24**, 709-711.
- [19] Aguirre-Acevedo DC, Gómez RD, Moreno S, Henao-Arboleda E, Motta M, Muñoz C, Arana A, Pineda DA, Lopera F (2007) Validity and reliability of the CERAD-Col neuropsychological battery. *Rev Neurol* **45**, 655-660.
- [20] Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, Mellits ED, Clark C (1989) The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* **39**, 1159-1165.
- [21] Kaplan EF, Goodglass H, Weintraub S (1983) *The Boston Naming Test*, (2nd ed.), Lea and Febiger, Philadelphia.
- [22] Wechsler D (1997) *WAIS-III Administration and Scoring Manual*, Psychological Corporation, San Antonio, TX.
- [23] Raven JC (1982) *Revised manual for Raven's Progressive Matrices and Vocabulary Scale*, NFER Nelson, Windsor, UK.
- [24] Wechsler D (1981) *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*, Psychological Corporation, San Antonio, TX.
- [25] Reitan RM, Wolfson D (1993) *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and Clinical Interpretation* (2nd ed.), Neuropsychology Press, Tucson, AZ.
- [26] Ardila A, Roselli M, Puente A (1994) *Neuropsychological Evaluation of the Spanish Speaker*, Plenum Press, New York.
- [27] Sumerall SW, Timmons PL, James AL, Ewing MJ, Oehlert ME (1997) Expanded norms for the Controlled Oral Word Association Test. *J Clin Psychol* **3**, 517-521.
- [28] Nelson HE (1976) A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* **12**, 313-324.
- [29] Wechsler D (1945) A standardized memory test for clinical use. *J Psychol* **19**, 87-95.
- [30] Osterrieth PA (1944) Le test de copie d'une figure complexe: Contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. *Arch Psychol* **30**, 206-356.
- [31] Rey A (1941) L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Arch Psychol* **28**, 340.
- [32] Della Sala S, Gray C, Baddeley AD, Allamano N, Wilson L (1999) Pattern span: A tool for unwinding visuo-spatial memory. *Neuropsychologia* **37**, 1189-1199.
- [33] Zou KH, O'Malley AJ, Mauri L (2007) Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models. *Circulation* **115**, 654-657.
- [34] Ardila A, Rosselli M (1989) Neuropsychological characteristics of normal aging. *Dev Neuropsychol* **5**, 307-320.
- [35] Ardila A, Rosselli M (1994) Development of language, memory and visuospatial abilities in 5- to 12-year-old children using a neuropsychological battery. *Dev Neuropsychol* **10**, 97-120.
- [36] Ardila A, Rosselli M, Puente A (1994) *Neuropsychological Evaluation of the Spanish Speaker*, Plenum Press, New York, pp.
- [37] Rosselli M, Ardila A, Rosas P (1990) Neuropsychological assessment in illiterates II: Language and praxic abilities. *Brain Cogn* **12**, 281-296.
- [38] Rosselli M, Ardila A (1991) Effects of age, education and gender on the Rey-Osterrieth Complex Figure. *Clin Neuropsychol* **5**, 370-376.
- [39] Della Sala S, Laiacona M, Spinnler H, Ubezio MC (1992) A cancellation test: Its reliability in assessing attentional deficits in Alzheimer's disease. *Psychol Med* **22**, 885-901.
- [40] Della Sala S, Laiacona M, Trivelli C, Spinnler H (1995) Poppelreuter-Ghent's Overlapping Figures test: Its sensitivity to age, and its clinical use. *Arch Clin Neuropsychol* **10**, 511-534.
- [41] Capitani E, Della Sala S, Lucchelli F, Soave P, Spinnler H (1988) Gottschaldt's hidden figure test: Sensitivity of perceptual attention to aging and dementia. *J Gerontol* **43**, 157-163.
- [42] Capitani E, Della Sala S, Logie RH, Spinnler H (1992) Recency, primacy and deficits of memory: Reappraising and standardising the serial position curve. *Cortex* **28**, 315-342.

- [43] Ostrosky F, Ardila A, Rosselli M, Lopez-Arango G, Uriel-Mendoza V (1998) Neuropsychological Test Performance in Illiterate Subjects. *Arch Clin Neuropsychol* **13**, 645-660.
- [44] Beatty WW, Goodkin DE (1990) Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis. An evaluation of the Mini-Mental State Examination. *Arch Neurol* **47**, 297-301.
- [45] Moser DJ, Cohen RA, Clark MM, Aloia MS, Tate BA, Stefanik S, Forman DE, Tilkemeier PL (1999) Neuropsychological functioning among cardiac rehabilitation patients. *J Cardiopulm Rehabil* **19**, 91-97.
- [46] Strauss E, Sherman EMS, Spreen OA (2006) *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*, Oxford University Press, New York.
- [47] Swirsky-Sacchetti T, Field HL, Mitchell DR, Seward J, Lublin FD, Knobler RL, Gonzalez CF (1992) The sensitivity of the Mini-Mental State Exam in the white matter dementia of multiple sclerosis. *J Clin Psychol* **48**, 779-786.
- [48] Tombaugh TN, McIntyre NJ (1992) The Mini-Mental State Examination: A comprehensive review. *J Am Geriatr Soc* **40**, 922-935.
- [49] Dannhauser TM, Walker Z, Stevens T, Lee L, Seal M, Shergill SS (2005) The functional anatomy of divided attention in amnesic mild cognitive impairment. *Brain* **128**, 1418-1427.
- [50] Ritchie K, Artero S, Touchon J (2001) Classification criteria for mild cognitive impairment: A population-based validation study. *Neurology* **56**, 37-42.
- [51] Lopez OL, Becker JT, Jagust WJ, Fitzpatrick A, Carlson MC, DeKosky ST, Breitner J, Lyketsos CG, Jones B, Kawas C, Kuller LH (2006) Neuropsychological characteristics of mild cognitive impairment subgroups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **77**, 159-165.
- [52] Nordlund A, Rolstad S, Hellstrom P, Sjogren M, Hansen S, Wallin A (2005) The Gotenborg MCI study: Mild cognitive impairment is a heterogeneous condition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **76**, 1485-1490.
- [53] Pettersson AF, Olsson E, Wahlund LO (2005) Effect of divided attention on gait in subjects with and without cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol* **20**, 58-62.
- [54] Foley JA, Kaschel R, Logie RH, Della Sala S (2011) Dual task performance in Alzheimer's disease, Mild Cognitive Impairment and normal ageing. *Arch Clin Neuropsychol* **26**, 340-348.
- [55] Robert PH, Berr C, Volteau M, Bertogliati C, Benoit M, Sarazin M, Legrain S, Dubois B (2006) Apathy in patients with mild cognitive impairment and the risk of developing dementia of Alzheimer's disease: A one year follow-up study. *Clin Neurol Neurosurg* **108**, 733-736.
- [56] Holmes C (2002) Genotype and phenotype in Alzheimer's disease. *Brit J Psychiatry* **180**, 131-134.
- [57] Mosconi L, Sorbi S, Nacmias B, De Cristofaro MT, Fayyaz M, Cellini E, Bagnoli S, Bracco L, Herholz K, Pupi A (2003) Brain metabolic differences between sporadic and familial Alzheimer's disease. *Neurology* **61**, 1138-1140.
- [58] Birrer R, Vemuri SP (2004) Depression in later life: A diagnostic and therapeutic challenge. *Am Fam Physician* **69**, 2375-2382.
- [59] Dierckx E, Engelborghs S, De Raedt R, De Deyn PP, Ponjaert-Kristoffersen I (2007) Differentiation between mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and depression by means of cued recall. *Psychol Med* **37**, 747-755.
- [60] Foldi NS, Brickman AM, Schaefer LA, Knutelska ME (2003) Distinct serial position profiles and neuropsychological measures differentiate late life depression from normal aging and Alzheimer's disease. *Psychiatry Res* **120**, 71-84.
- [61] Pfennig A, Littmann E, Bauer M (2007) Neurocognitive impairment and dementia in mood disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **19**, 373-382.
- [62] Swainson R, Hodges JR, Galton CJ, Semple J, Michael A, Dunn BD, Iddon JL, Robbins TW, Sahakian BJ (2001) Early detection and differential diagnosis of Alzheimer's disease and depression with neuropsychological tasks. *Dement Geriatr Cogn Disord* **12**, 265-280.
- [63] Kaschel R, Logie RH, Kazen M, Della Sala S (2009) Alzheimer's disease, but not ageing or depression, affects dual-tasking. *J Neurol* **256**, 1860-1868.
- [64] Della Sala S, Baddeley A, Papagno C, Spinnler H (1995) Dual task paradigm: A means to examine the central executive. *Ann N Y Acad Sci* **769**, 161-171.
- [65] Greene JD, Hodges JR, Baddeley AD (1995) Autobiographical memory and executive function in early dementia of Alzheimer type. *Neuropsychologia* **33**, 1647-1670.

Working memory binding and dual-tasking can mark onset and progression of Alzheimer's disease

Sonia Moreno ⁽¹⁾, Mario A. Parra ^(1,2,3), Sarah E. MacPherson ⁽²⁾, Francisco Lopera ⁽¹⁾, Robert H. Logie ⁽²⁾ and Sergio Della Sala ⁽²⁾

⁽¹⁾: Neuroscience Group, University of Antioquia, Colombia

⁽²⁾: Human Cognitive Neuroscience and Centre for Cognitive Ageing and Cognitive Epidemiology, Psychology, University of Edinburgh, UK

⁽³⁾: Scottish Dementia Clinical Research Network, NHS Scotland, UK



SDCRN

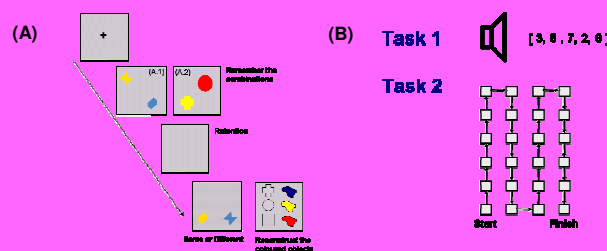


Background

The temporary retention of conjunctions of features (i.e., visual working memory - VWM - binding) and the distribution of cognitive resources during concurrent tasks (i.e., dual tasking) are working memory functions which have shown to be sensitive to Alzheimer's disease (AD) (Della Sala et al., 2010; 2011; Parra et al., 2010; 2011). However, the extent to which they may inform on the onset and progression of the disease in stages before the standard clinical criteria are met, are two questions which require further investigation. This was the aim of this study.

Methodology

Figure 1. (A) The VWM Binding Tasks assess recognition (change detection – A.1) or reconstruction (A.2) of coloured shapes. **(B)** The Dual Task presents sequences of digits at the individual span and assesses serial recall of digits while participant cross out a sequence of boxes following a fixed trail. The percentage of correct digit recall in the dual task condition was used in the analysis.



A group of 166 healthy controls, a group of 133 carriers of the mutation E280A of the PS-1 who did not meet AD criteria, and a group of 33 patients with familial AD (FAD) were asked to perform the Dual task, the VWM binding tasks and a battery of neuropsychological tasks.

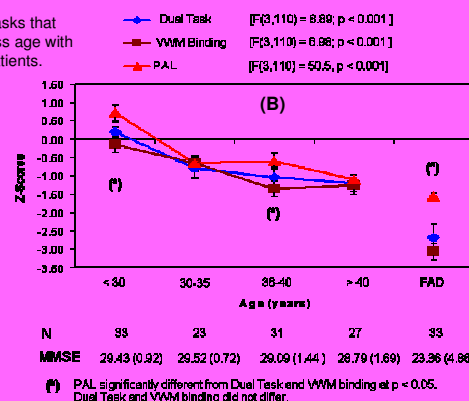
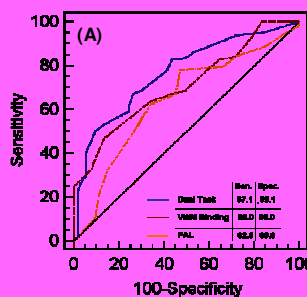
A group of 53 controls, 64 carriers and 26 FAD patients performed the VWM Binding Task A.1. The other participants performed the VWM Binding Task A.2. However, these two tasks yielded a very similar pattern of performance within groups (Group x Task interaction: $F = 0.17$). Hence, the scores were merged and Z-scores were computed. All the participants performed the Dual Task shown in Fig. 1.B The main analysis focuses on the preclinical stages of FAD (i.e., carriers).

Table 1. demographic and neuropsychological data from carriers and controls.

	Controls (N = 155)	Carriers (N = 129)	p-value
MMSE	28.28	28.18	0.812
Education (years)	8.82	9.29	0.440
Ray Figure - Copy	28.41	27.25	0.067
Ray Figure - Recall	17.45	13.84	0.001
Verbal Fluency (Animals)	18.11	18.81	0.428
TMT - A (sec)	60.29	69.32	0.003
WCST - Categories	3.17	3.29	0.816
Dual Task	87.37	83.84	0.003
VWM Binding A.1	77.13	68.72	< 0.001
VWM Binding A.2	73.11	68.23	< 0.001
PAL - B	5.98	4.25	0.000

MMSE: Mini Mental State Examination; PAL-B: Difficult pairs of the Paired Associates Learning Test – WAIS (1945); TMT: Trail Making Test; WCST: Wisconsin Card Sorting Test

Figure 2. (A) ROC analysis with the three tasks that yielded significant effects, **(B)** analysis across age with these tasks also including data from FAD patients.



1. Carriers who did not meet AD criteria showed impairments in Dual Tasking, VWM Binding and Paired Associates Learning (PAL).
2. ROC analysis revealed that Dual Tasking and VWM Binding hold more sensitivity and specificity for preclinical FAD than the PAL Task.
3. Performance on the Dual Task and on the VWM Binding Task declines as carriers (<30 to >40) progress to FAD. This decline is more prominent and appears earlier than that observed in other neuropsychological functions.

Results

Discussion

1. VWM Binding and Dual-Tasking are functions sensitive to the very early stages of FAD.
2. Both functions decline as carriers approach the age of onset (~ 48) with a very similar slope.
3. When VWM Binding performances reach floor, Dual-Tasking continues to provide a measure of cognitive deterioration.
4. Taken together these results suggest that VWM Binding and Dual-Tasking are cognitive functions which can mark onset and progression of AD.

References

Della Sala, S., Cocchini, G., Logie, R. H., Allerhand, M., & MacPherson, S. E. (2010). *Journal of Alzheimer's disease*, 19, 503-515.
Della Sala, S., Foley, J.A., Parra, M.A., and Logie, R.H. (2011). *Journal of Alzheimer's disease*, 23, S22-S24.
Parra, M. A., Abrahams, S., Logie, R., Mendez, L. G., Lopera, F., & Della Sala, S. (2010). *Brain*, 133, 2702-2713.
Parra, M. A., Della Sala, S., Abrahams, S., Logie, R. H., Mendez, L. G., & Lopera, F. (2011). *Neuropsychologia*, 49, 1943–1952.



Centre for Cognitive Ageing
and Cognitive Epidemiology



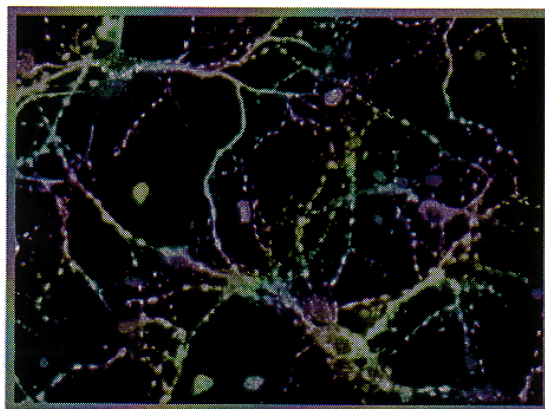
Supplement to

Alzheimer's & Dementia

THE JOURNAL OF THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION

Volume 7 • Issue 4 • Suppl 1 • July 2011

Abstracts



**Alzheimer's Association
International Conference
2011**

July 16–21, 2011
Paris, France



ISSN 1552-5260

alzheimer's  association

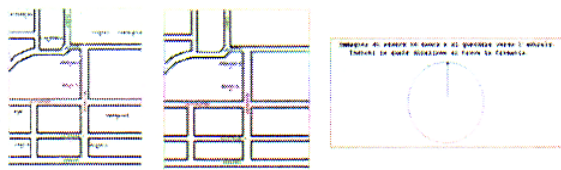
and demographically adjusted standard scores for a considerably improved use of this test in clinical practice and research.

P1-446

SPATIAL COGNITION IN HEALTHY ELDERLY, DEGENERATIVE DISEASE AND MILD COGNITIVE IMPAIRMENT (MCI) PATIENTS

Micaela Mitolo^{*1}, Simona Gardini², Francesca Pazzaglia³, Paolo Caffarra³. ¹Department of Psychology, Padua (Italy), Padua, Italy; ²Department of Neuroscience, Parma, Italy; ³Department of Psychology, Padua, Italy.

Background: Spatial abilities get worse in normal aging and spatial impairment appeared to be greater and earlier in patients affected by degenerative disease (Iachini et al 2009). The current research investigated spatial disorientation and spatial memory impairments in degenerative disease with the aim to establish their relationship with other cognitive abilities and to verify their reliability in being early precursors of Alzheimer's disease. **Methods:** In three studies, healthy older people, patients with degenerative disease and subjects with MCI were respectively assessed with a comprehensive neuropsychological battery. Spatial memory and spatial orientation abilities were scored with three new experimental instruments: Objects' Recognition and Location Test, Map Learning Test and Route Learning Test. To investigate the relationship between spatial impairment and meta-cognition dimensions, we also administered four self-rating scales on (1) Spatial Anxiety, (2) Attitude towards environmental tasks, (3) Self-Efficacy, and (4) Sense of Direction (Pazzaglia et al 2000). In the first study, designed to verify the psychometric characteristics of the three new spatial tests and of the self-rating scales, ninety healthy participants (41 males; age 70.46 ± 7.19 yrs; education 8.53 ± 3.45) were administered with a battery of cognitive tests, other than with the new spatial tasks. The second and the third studies were performed on two samples of 60 patients with degenerative disease (14 males; age 81.88 ± 9.91 yrs; education 5.78 ± 1.56), and 21 patients with MCI, respectively. **Results:** The analyses revealed significant correlations between the spatial tasks and age ($p < 0.05$) and between the spatial tasks and the self-rating scales ($p < 0.05$). Gender comparisons showed that males outperformed females only in the Route Learning Test ($p = .026$). Patients had significant lower scores in all spatial tasks, such as Objects' Recognition and Location Test, Map Learning Test, Route Learning Test compared to healthy older adults ($p < 0.01$), even when age and education were controlled.



Conclusions: The results revealed that the spatial tasks are reliable, that they correlate with age, gender, and with general cognitive resources. The comparisons between the performance of patients and healthy older adults in the spatial tests showed significant differences between groups, even when age and education were controlled. Further studies would be necessary to investigate the predictive diagnostic value of spatial decline in Mild Cognitive Impairment and to implement functional brain imaging protocols able to evidence the neurobiological substrates of spatial deficits in neurodegenerative disease.

P1-447

RELATIONAL FACTORS OF SUBJECTIVE WELL-BEING IN OLD AGE

Raluca Moraru^{*1}, Spiru Luiza¹. ¹Ana Aslan International Academy of Aging, Bucharest, Romania.

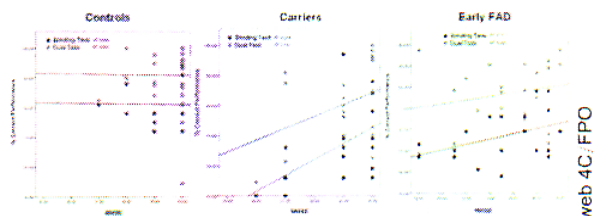
Background: Old aged people face specific crises and hardships. We tried to investigate what exactly helps them in coping with these challenges and in preserving their well-being. Researchers agree that three specific components of subjective well-being should be investigated: two affective and one cognitive. **Methods:** A cohort of 126 patients (males and females aged 60-91 years) was interviewed about their subjective well-being. The impact of (1) socio-demographic variables (age, marital status, education level, objective and subjective health state), (2) personality variables (self-esteem and extraversion) and (3) socio-psychological variables (social interactions and support) was thereafter estimated using the following scales: Satisfaction With Life Scale, Positive and Negative Affect Schedule (PANAS); the Rand Social Health Battery; Duke Social Support Scale; Rosenberg Self-Esteem Scale; E (extraversion) scale of Eysenck Personality Questionnaire. **Results:** Among the socio-demographic variables, only the marital status was found to be relevant for the subjective well-being. The perception of good health status strongly correlates with subjects' well-being. The other socio-psychological and personality variables are significant determinants, in different degrees, of subjective well-being. **Conclusions:** High levels of subjective well-being are associated with sufficient family and social support and interactions. Personality extraversion, self-esteem and satisfactory subjective health status are also significant contributors.

P1-448

WORKING MEMORY BINDING AND DUAL-TASKING CAN MARK ONSET AND PROGRESSION OF ALZHEIMER'S DISEASE

Sonia Moreno^{*1}, Mario Parra², Sarah MacPherson³, Francisco Lopera¹, Sergio Della Sala⁴, Robert H Logie². ¹Universidad de Antioquia, Medellin, Colombia; ²University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom; ³University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom; ⁴University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom.

Background: The temporary retention of conjunctions of features (i.e., working memory binding) and the distribution of cognitive resources during concurrent tasks (i.e., dual tasking) are working memory (WM) functions which appear to be sensitive to Alzheimer's disease (AD). However, recent data collected from asymptomatic carriers of the mutation E280A-PS1 which leads to early-onset familial AD and from patients with full blown AD suggest that these functions are differentially sensitive to the early stages of the disease and to its progression. **Methods:** A WM binding task (Parra et al., 2010) and a dual task (MacPherson et al., 2007) both known to be sensitive to sporadic AD were given to asymptomatic carriers of the mutation E280A-PS1 and to familial AD patients. **Results:** WM binding is impaired earlier, even in the asymptomatic stages of the disease, and deteriorates faster than the dual-tasking ability. When binding performances reach floor, dual-tasking continues to provide a measure of cognitive deterioration.



Conclusions: These data suggest that WM binding can be a useful cognitive marker for the early detection of the disease whereas dual-task functions could better monitor its progression. These findings have both theoretical and practical implications for early intervention and follow up of AD.

02-03-04 FEWER PARIS, PARROTS PEACHES: INTERPRETING CROSS-CULTURAL SEMANTIC FLUENCY DEFICITS IN ALZHEIMER'S ASSESSMENT

Katija Khan, Annalena Venneri, University of Hull, Hull, United Kingdom.

Background: Impaired semantic fluency has emerged as a robust neuropsychological indicator of Alzheimer's Disease (AD). Furthermore, semantic fluency deteriorates more rapidly than phonemic fluency and this discrepancy pattern is thought to be especially useful in the early assessment and differential diagnosis of AD. However, studies have implicated a role for culture in semantic task performance suggesting that certain cognitive processes are facilitated by cultural knowledge and the country's state of development. Since 60% of AD patients are estimated to come from developing countries, the implications of these assertions with respect to the interpretation of cognitive performance are crucial to valid AD assessment. **Methods:** The effects of age, education and ethnicity on performance on semantic (cities, animals, fruits) and phonemic (letters P, F, L) verbal fluency were investigated using multiple regression analyses in 124 healthy British and Caribbean adults. **Results:** Caribbean and British persons had similar scores on phonemic fluency for all three letters (P, F, L). However, the Caribbean group produced significantly fewer words for each semantic category (cities, animals, fruits). Increasing years of education were associated with greater word production in both semantic and phonemic fluency. There was no interaction between ethnicity and education or age. The phonemic-semantic fluency scores in Caribbean's fall within the range of normal performance but the discrepancy between the two scores parallels the pattern observed in impaired AD patients. **Conclusions:** These results provide further psychometric substantiation for different cognitive processes being involved in phonemic versus semantic fluency. Lower word production in semantic fluency in the Caribbean group may be attributed to differences in societal development and access to education, both of which shape and facilitate abstraction, categorical and taxonomic thinking skills that are required for semantic fluency, but not for phonemic fluency. The findings also suggest that these cognitive skills may not be invariably present but are differentially influenced by culture. These skills are measured in semantic fluency and may be featured in routine neuropsychological assessment of AD. Differences in cognitive performance which are attributable to culture and not AD pathology has critical implications for valid AD assessment both within and across cultures.

02-03-05 VISUAL ATTENTIONAL ASSESSMENT IN MILD COGNITIVE IMPAIRMENT AND ALZHEIMER'S DISEASE: RELATIONSHIP TO INTERHEMISPHERIC METABOLIC IMBALANCES

Petra Redel¹, Peter Bublak², Christian Sorg³, Nicholas Myers³, Alexander Kurz³, Hans Förstl³, Werner Schneider⁴, Hermann Müller¹, Robert Perneczky³, Kathrin Finke¹, ¹Ludwig Maximilian University, Munich, Germany; ²Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena, Germany; ³Technische Universität München, Munich, Germany; ⁴Bielefeld University, Bielefeld, Germany.

Background: Sensitive cognitive markers in the field of visual selective attention might improve the detection of subjects at early stages of dementia like the prodromal phase of mild cognitive impairment (MCI). **Methods:** For the attentional assessment in patients with MCI and probable Alzheimer's disease (AD), we used partial report of brief letter arrays in combination with Bundesen's theory of visual attention (TVA). TVA provides two mathematically independent and quantitative parameter estimates: task-related weighting for prioritizing relevant visual objects (top-down control) and the spatial distribution of attentional weights across the left and right hemifield. **Results:** Compared to an age-, gender- and education-matched healthy control group, MCI patients showed significantly reduced top-down control what further deteriorated in AD subjects. Spatial attentional weighting was significantly unbalanced across hemifields in MCI and tended to be more lateralized in AD. Across MCI and AD patients, we analyzed the relationship of both parameters to regional glucose metabolism (PET). The more

reduced the metabolism in the left temporo-parietal junction (TPJ), the more pronounced was the top-down control deficit. Furthermore, relative hypometabolism in the left TPJ and left inferior parietal lobe (IPL) as compared to the right TPJ and right IPL, respectively, was correlated with direction and degree of spatial bias. **Conclusions:** These results indicate that impaired top-down control may be linked to early dysfunction of frontoparietal attention networks. In addition, an early interhemispheric metabolic asymmetry in temporo-parietal cortices might cause a pathological spatial bias. Consequently, both TVA-based parameters may function as early cognitive markers for detecting subjects at risk for probable AD.

02-03-06 MATHEMATICAL MODELING OF CATEGORY FLUENCY TESTING

Alan Lerner¹, Jeffrey Kaye², Peter Thomas¹, Kasia Gustaw Rothenberg¹, Wojbor Woyczynski¹, ¹Case Western Reserve University, Beachwood, Cleveland, Ohio, United States; ²Oregon Health and Science University, Portland, Ohio, United States.

Backgrounds: The Category Fluency Test (CFT) provides a sensitive measurement of semantic memory function. It is widely used in early dementia, due to early involvement of semantic recall processes, and assesses progress of dementia. Two competing explanations for decreases in category recall are impaired semantic access versus slowed processing speed. The intensity of responses within a standard brief test decays exponentially with time, with faster decay rates for more cognitively impaired patients. However, the exponential function obscures detail of the fine structure of category recall, including the "burstiness" that occurs as individuals explore semantic subcategories, and then pause before the next subcategory. **Methods:** Subjects were 17 young adults (YA) and 17 cognitively normal older adults (OA). All subjects provided signed consent. Procedure: All subjects completed the 60 second animal naming task after training with a standardized script. Responses were recorded using Apple Garage Band software. Non-animals and repeated items were not excluded. **Results:** The YA recalled more animal names than OA (mean 25.2 vs 17.6) and had greater calculated total recall capacity (the number of items predicted given unlimited time; mean 47.6 vs 24.2) and a longer time constant (70.7 seconds vs 40.7 seconds). YA and OA data have similar distributions for small values of detrended IAT. The cutoff point is about 1.3, and 77% of responses fall below it. Much of this difference between groups is attributable to lower IAT for intraresponses. This leads to the hypothesis that the small values (recall within the same subcategory) are produced by a different mechanism than the pauses related to switching between subcategories. **Conclusions:** YA and OA show significant differences in CFT results both before and after detrending the exponential aspects of the recall sequence. This approach emphasizes the importance of the "time penalty" incurred by switching between semantic subcategories.

02-03-07 WORKING MEMORY BINDING: A COGNITIVE MARKER FOR ALZHEIMER'S DISEASE

Mario Parra¹, Sergio Della Sala¹, Robert H Logie¹, Francisco Lopera², ¹University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom; ²University of Antioquia, Medellin, Colombia.

Background: Working memory binding refers to the temporary representation of multifeature stimuli (e.g., coloured objects) in memory. This function has been found to be sensitive to sporadic Alzheimer's disease (AD) but insensitive to healthy ageing, chronic depression in the elderly and other non-AD dementias. **Methods:** In two experiments we investigated whether WM binding deficits could be observed in patients with early-onset familial AD (FAD) due to the mutation E280A-PS1 and in asymptomatic carriers of the mutation. The assessment comprised a change detection task (Experiment 1) which assessed WM for bindings and for individual features and a recognition task (Experiment 2) which assessed WM for bindings and for relations (i.e., pairs) of features. Additionally, a comprehensive neuropsychological battery was administered. **Results:** In Experiment 1, FAD patients showed paramount difficulties to process bindings even when their WM for single features was preserved. Asymptomatic carriers presented with significant deficits in WM

binding which contrasted with a completely normal neuropsychological profile. Experiment 2 investigated the mechanisms underlying the differential sensitivity of WM binding relative to traditional measures of hippocampal functions (e.g., associative learning). The recognition task and a paired associates learning task were given to carriers of the mutation and to controls. Carriers' performance was found to be impaired in the WM binding task only. **Conclusions:** Processing feature bindings in WM appears to be sensitive to AD in its sporadic and familial variants. Relative to other neuropsychological functions currently measured in the standard assessment, WM binding is targeted by the disease earlier and through different mechanisms. WM binding appears to be a cognitive marker for AD.

02-03-08 LONGITUDINAL COGNITIVE AND BRAIN CHANGES IN ALZHEIMER'S DISEASE: EFFECTS OF AGE AND THE APOE-E4 GENOTYPE

Yu-Ling Chang¹, Yu-Ling Chang¹, Mark Bondi², Nikki Stricker³, Christine Fennema-Notestine², David Salmon², Anders Dale², ¹National Taiwan University, Taipei, Taiwan; ²University of California, San Diego, La Jolla, Calif., United States; ³Boston VA, Jamaica Plain, Mass., United States.

Background: The current study utilized age-appropriate samples of normally aging participants to derive standard scores for both neuropsychological and morphometric measures in order to (1) examine how cognitive decline and regional brain atrophy are differentially impacted in both Young-Old (YOAD) and Very-Old (VOAD) patients with Alzheimer's disease (AD) cross-sectionally and longitudinally, and (2) determine whether APOE genotype differentially affects neuropsychological deficits and morphometric changes in these two AD cohorts. **Methods:** The total sample consisted of 227 participants: 83 YO Healthy Control (HC) participants, 64 YOAD, 40 VOHC, and 40 VOAD. The two AD groups were further divided into subgroups on the basis of the presence of at least one APOEε4 allele. Baseline and 12-month follow up neuropsychological and morphometric measures were included to investigate the cognitive and regional brain atrophy patterns in the YOAD versus the VOAD. **Results:** When patients were compared to their age-appropriate control groups, the severity of neuropsychological deficits associated with AD in the Very-Old was less severe than in the Young-Old at baseline. The YOAD also showed steeper declines over time on executive function, immediate and delayed memory, and language function relative to the VOAD. Moreover, the presence of an APOEε4 allele had a more deleterious effect in the YOAD than in the VOAD on cognition cross-sectionally and longitudinally. Relative to the VOAD, the YOAD showed greater cortical atrophy (relative to their age-appropriate controls) in parietal regions at baseline; the YOAD also showed greater annual atrophy in selective regions relative to the VOAD. Furthermore, the presence of an APOEε4 allele was associated with greater annual cortical atrophy rates in lateral temporal and parietal regions in the YOAD compared to the VOAD. **Conclusions:** The typical pattern of AD-related cognitive and morphometric changes seen in the YO appear to be less salient in the VO. Furthermore, APOE genotype appeared to further modify the cognitive and morphometric patterns observed in the two AD cohorts cross-sectionally and longitudinally, which suggest that a multi-faceted approach that integrates neuropsychological assessment, APOE genotyping, and neuroimaging technologies is needed to characterize the early and preclinical stages of AD.

MONDAY, JULY 18, 2011

ORAL

02-04

VASCULAR FACTORS

02-04-01 ARTERIAL CALCIFICATIONS IN RELATION TO COGNITIVE FUNCTION AND STRUCTURAL BRAIN CHANGES

Daniel Bos, Daniel Bos, Aad van der Lugt, Jacqueline Witteman, Gabriel Krestin, Albert Hofman, Meike Vernooij, Mohammad Ikram, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands.

Background: Atherosclerosis may play an important role in the etiology of cognitive decline and dementia. This study investigates associations between atherosclerosis in four vessel beds outside the brain, with cognition and preclinical MRI-markers of dementia. **Methods:** From the general population, 863 participants (mean age 66.6 years) underwent non-enhanced CT of the coronaries, aortic arch, extracranial and intracranial carotid arteries to quantify calcification volume as a measure of atherosclerosis. Cognitive function was assessed with a neuropsychological test battery comprising the following domains: memory, executive function, information processing speed, global cognition and motor speed. On brain MRI, total brain volume (TBV), grey matter volume (GM), white matter volume (WM) and hippocampal volume were assessed. Associations between arterial calcifications (stratified by gender), cognition and brain tissue volumes were assessed with linear regression, adjusted for relevant confounders. **Results:** Higher CT-assessed calcification load in all vessel beds was associated with worse cognitive scores in all domains. Adjustment for total brain volume attenuated these associations, except for the associations between extracranial and intracranial carotid artery calcifications and motor speed in men. A higher load of extracranial carotid artery calcifications in men and intracranial carotid artery calcifications in women was significantly associated with smaller total brain volume and smaller white matter volume. In women, aortic calcifications were strongly associated with smaller grey matter volume. Calcifications in any vessel bed were not associated with hippocampal volume. Adjustment for cardiovascular risk factors or carotid plaque did not change these associations. **Conclusions:** A higher arterial calcification load is associated with worse cognitive function. Furthermore, calcification load in specific vessel beds is associated with smaller total brain volume, white matter volume and grey matter volume. The association between arterial calcification load and cognitive function is partly mediated by its effect on brain tissue volumes.

02-04-02 ARTERIAL STIFFNESS IS ASSOCIATED WITH CEREBRAL SMALL VESSEL DISEASE.

Mohammad Ikram, Keren Zaccai, Mariëlle Poels, Germaine Verwoert, Meike Vernooij, Jacqueline Witteman, Aad van der Lugt, Francesco Mattace-Raso, Monique Breteler, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands.

Background: Arterial stiffness, as measured by aortic Pulse Wave Velocity (aPWV), is a novel marker of cardiovascular damage and has been associated with cardiovascular disease. Recent studies have also investigated the association with cerebral small vessel disease. However, because most studies were conducted in small samples or pre-selected populations, the results have been inconsistent. In a large cohort study of community-dwelling elderly we investigated the association between arterial stiffness and cerebral small vessel disease. **Methods:** From the Rotterdam Study 1460 participants (45 years of age and older) underwent aPWV measurement and a brain MRI scan. We calculated aPWV by measuring time differences and distances between pulse waves in the carotid and femoral arteries. Using automated MRI analysis we obtained volumes of grey matter, white matter and white matter lesions. Brain infarcts (cortical or lacunar) and microbleeds (lobar or deep) were rated visually according to location. We used linear and logistic regression models to investigate the association between aPWV and brain MRI markers. All analyses were adjusted for age, sex, mean arterial pressure and heart-rate and additionally for relevant cardiovascular risk factors. Subsequently, we stratified the analyses by presence or absence of hypertension. **Results:** In the total population, higher aPWV was associated with a smaller grey matter volume, and larger white matter lesion volume, but not with brain infarcts or microbleeds. In contrast, after stratification by hypertension we found that higher aPWV was significantly associated with larger white matter lesion volume (difference in standardized volume per SD increase in aPWV 0.12 [95% CI 0.02; 0.22]), and higher prevalence of lacunar infarcts (OR per SD increase in aPWV 1.54 [1.00-2.36]) and deep microbleeds (OR 1.83 [1.11-3.02]). Among persons without hypertension we did not find any significant associations with brain infarcts